202140441

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202140441 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110109618 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/04 (2006.01)* *C07D491/048(2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *C07D513/04 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *A61K31/4709(2006.01)*
A61K31/4725(2006.01) *A61K31/498 (2006.01)*
A61K31/5025(2006.01) *A61K31/517 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/4545(2006.01)*
A61K31/4375(2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/52 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/23 美國 62/993,144

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：迪南 安德魯 P DEGNAN, ANDREW P. (US)；庫米 古德溫 瓦密 KUMI, GODWIN KWAME (US)；提班 安德魯 J TEBBEN, ANDREW J. (US)；黃 奧綴斯 HUANG, AUDRIS (US)；帕克 彼得 基納 PARK, PETER KINAM (US)；拜爾得 唐娜 M BILDER, DONNA M. (US)；雀尼 艾蜜莉 CHERNEY, EMILY (US)；普拉達 阿沙克 V PURANDARE, ASHOK V. (US)

(74)代理人：陳長文

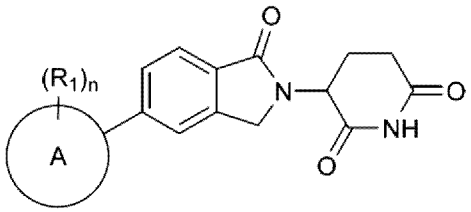
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 261 頁

(54)名稱

經取代之側氧基異吲哚啉化合物

(57)摘要

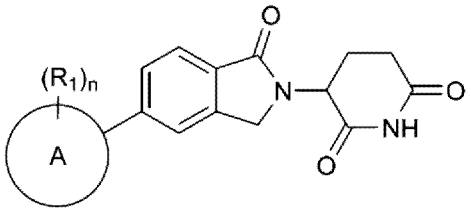
本發明揭示式(I)化合物：



(I)

或其鹽，其中環 A 為碳連接的環；且環 A、R_1 及 n 係在本文中定義。亦揭示使用所述化合物抑制 Helios 蛋白的方法及包含所述化合物的醫藥組合物。此等化合物適於治療病毒感染及增生性病症，諸如癌症。

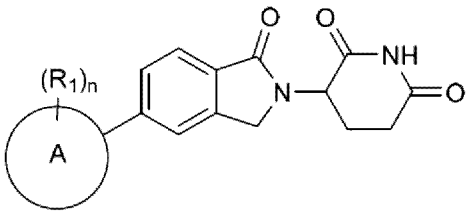
Disclosed are compounds of Formula (I)：



(I)

or a salt thereof, wherein Ring A is a carbon-linked ring; and Ring A, R_1, and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit Helios protein, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

特徵化學式：



(I)

202140441

【發明摘要】

【中文發明名稱】

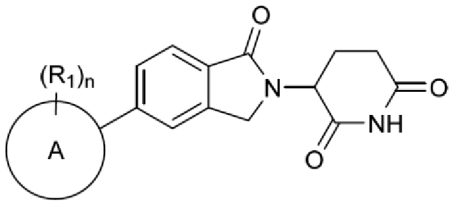
經取代之側氧基異吲哚啉化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED OXOISOINDOLINE COMPOUNDS

【中文】

本發明揭示式(I)化合物：

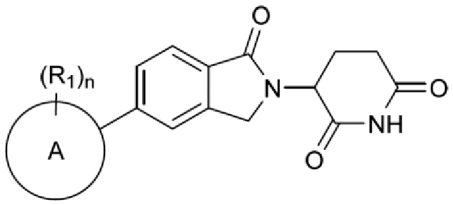


(I)

或其鹽，其中環A為碳連接的環；且環A、R_1及n係在本文中定義。亦揭示使用所述化合物抑制Helios蛋白的方法及包含所述化合物的醫藥組合物。此等化合物適於治療病毒感染及增生性病症，諸如癌症。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I)：



(I)

or a salt thereof, wherein Ring A is a carbon-linked ring; and Ring A, R_1, and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit Helios protein, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

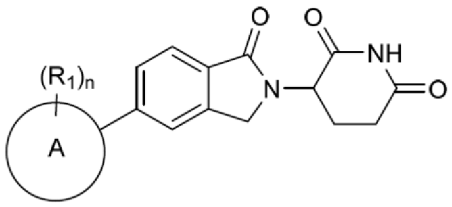
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之側氧基異吲哚啉化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED OXOISOINDOLINE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於抑制Helios蛋白之經取代之側氧基異吲哚啉化合物。本文提供經取代之側氧基異吲哚啉化合物、包含所述化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步關於適於治療增生性病症(諸如癌症)及病毒感染之包含至少一種根據本發明之化合物的醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 調節T細胞(Treg)經由在面對強烈免疫及發炎反應時，維持抑制活性及無能(anergy)，在控制自體耐受性及免疫穩態中起重要作用。經由保持穩定、無能及抑制表型，Treg減弱過度免疫反應且阻止或改善自體免疫。許多報導已記錄人類腫瘤組織內Treg之存在。研究證明Treg及T細胞浸潤至腫瘤中之數目與存活率之間有明顯負相關性(Curiel等人2004, *Nat. Med.* 10: 942-949；Viguier等人2004, *J Immuno.* 1173:1444-1453；Beyer等人2006, *Blood* 108: 804-811；Zou等人2006, *Nat. Rev. Immunol.* 6: 295-307)，暗示Treg在阻止有效抗腫瘤免疫性之發展中的潛在關鍵作用。累積證據指示Foxp3+CD25+CD4+Treg主要浸潤至腫瘤中且明顯妨礙嚙齒動物及人類中對腫瘤細胞之免疫反應。一旦經特異性抗原活化，Treg即以抗原非特異性及旁觀者方式(bystander manner)活體外抑制反應T細胞(Takahashi等人1998, *Int Immunol.* 10:1969-80；Thornton等人1998, *J*

Exp. Med. 188:287-96)。Foxp3+CD25+CD4+Treg明顯能夠抑制涉及CD4+輔助T細胞、CD8+ T細胞、自然殺手細胞及自然殺手T細胞之廣泛範圍的抗腫瘤免疫反應(Tanaka等人2017, *Cell Research* 27:109-118)。CD25+CD4+Treg之瘤內耗竭引發已確立腫瘤消退，伴隨腫瘤部位細胞介素環境發生變化(Yu等人2005, *J Exp Med.* 201: 779-91)。此外，相較於含有Treg之T細胞轉移，Treg耗竭之CD4+ T細胞之轉移明顯地增強抗腫瘤免疫反應(Antony等人2005, *J Immunol* 174:2591-601)。由腫瘤來源之自體抗原或腫瘤相關抗原活化之腫瘤浸潤性Treg可類似地抑制特異性抗腫瘤免疫反應。調節關鍵因子之活性以控制Treg分化可代表用於治療某些疾病(包括癌症及病毒感染)之潛在治療策略。

【0003】 FoxP3+CD4 Treg非常穩定。研究仍在發展以瞭解在發炎、感染或自體免疫期間在擴增後確保其表型穩定性之基因機制。負責維持Treg之穩定免疫抑制表型的轉錄因子(TF)可能有助於此過程。Helios(IKZF2)基因(TF的Ikaros家族之成員)基於經歷負向選擇之胸腺細胞，以及CD4及CD8 T細胞之調節譜系之其選擇性表現，不同於其他Ikaros家族成員。Helios由兩種調節T細胞譜系FoxP3+CD4+及Ly49+CD8+ Treg表現，該等譜系對於維持自體耐受性必不可少(Kim等人2015, *Science* 350:334-339；Sebastian等人2016, *J Immunol* 196:144-155)。引起關注地，近期研究表明，儘管Helios很大程度上對穩態下之Treg活性非必需，但在發炎情形下藉由Helios控制FoxP3+ CD4 Treg之基因程式對於維持穩定表型及增強抑制功能至關重要(Thornton等人2010, *J Immunol.* 184:3433-3441；Kim等人2015)。Treg之Helios表現經證實對其在面對劇烈發炎反應時維持抑制及無能表型之能力至關重要。IL-2Rα-STAT5路徑

之活化經證實藉由確保Treg存活及穩定性成為關鍵促成因素(Kim等人2015)。Helios藉由在來自皮屑(scurfy)小鼠之高度活化自體反應性T細胞存在下發揮主要淋巴球固有抑制以預防自體免疫疾病而在維持FoxP3+ CD4 Treg之表型方面發揮必不可少的作用，該等小鼠不具有FoxP3叉形頭域。藉由Helios-/-/皮屑BM而非Helios+/+/皮屑BM細胞重塑的骨髓(BM)嵌合體快速產生自體免疫性(Kim等人2015)。此等觀測結果指示Helios對自體反應性T細胞選擇、分化及功能的重要貢獻。Treg施加之免疫抑制可妨礙抗腫瘤免疫反應。FoxP3+ CD4 Treg中Helios的選擇性缺乏引起增加的Treg不穩定性及瘤內CD4 Treg轉化為效應T細胞(Teff)。瘤內Treg之不穩定性可因Treg轉化及Treg抑制活性降低的組合作用而增加腫瘤內Teff細胞之數目。另外，在Helios缺乏型瘤內Treg中觀測到缺陷性IL-2反應，其使得活化Treg之數目減少且亦可促進瘤內Teff活性增加。腫瘤細胞與浸潤性免疫細胞之間的相互作用引起發炎介體，包括TNF-α、IL-6、IL-17、IL-1及TGF-β的分泌，及局部發炎環境形成(Kim等人2015)。

【0004】 Helios缺乏型Treg之譜系不穩定性亦伴隨著FoxP3表現減弱且藉由產生促炎性細胞介素獲得效應表型。腫瘤組織微環境內之Helios缺乏型Treg的效應細胞轉化與控制Teff表型之基因的表現增加相關(Yates等人2018, *PNAS*, 2018, 115: 2162-2167)。藉由Helios缺乏獲得不穩定表型僅在腫瘤微環境(TME)內發生，而不在周邊淋巴器官中發生(Nakagawa等人2016, *PNAS* 113: 6248-6253)。在慢性發炎性TME內，Treg中之Helios缺乏可藉由上調T輔助細胞相關TF及效應細胞介素大幅度緩解與T輔助細胞分化相關之經抑制基因程式。Helios缺乏型Treg之此等遺傳變化在具有對自體抗原之高親和力的Treg亞群中最明顯，如藉由增強之

GITR/PD-1表現及增加之對自體抗原之反應性所示。其組合作用可促進TME內Treg表型轉化成Teff，其中T細胞受體(TCR)接合及Treg共刺激受體表現增加，表明基因表現之變化作為Treg轉化之中心特徵為免疫環境依賴性的(Yates等人2018)。

【0005】 FoxP3+ CD4 Treg中降低之Helios表現可使得記憶Treg轉化成表現特異性針對腫瘤抗原的自體反應性T細胞受體之Teff細胞。改變之Treg標記可在生長腫瘤之慢性發炎病狀內選擇性地誘發。Helios缺乏型Treg可呈現朝向針對自體肽/MHC之高親和力偏向的TCR組庫，其可促進TME中之穩固活化(Yates等人2018)。鑒於相比於習知T細胞，CD4 Treg中TCR增加的自體反應性，Treg之轉化可產生高效效應CD4 T細胞，伴隨著在TME內減弱的Treg介導之抑制。更有效策略可視在不影響全身Treg群體之情況下將瘤內Treg選擇性地轉化成Teff細胞之方法而定。作為回應於不同的免疫擾動維持Treg大小及功能性穩定性之關鍵參與者，Helios之藥理學干預可與強化當前腫瘤免疫療法之策略相關。因為Treg至Teff之轉化可限於發炎性瘤內微環境，所以靶向Helios之基於抗體或小分子之方法可產生改良之Treg依賴性癌症免疫療法。重要的是，Helios缺乏型Treg之轉化僅發生在腫瘤之局部發炎環境內。此方法可不引發與Treg之全身性減少相關之自體免疫副作用。因此，特異性利用瘤內Treg表型之Helios依賴性控制的策略代表改良癌症免疫療法之重要前景。此外，亦報導移除Foxp3+Treg增強疫苗誘導之抗腫瘤T細胞反應(Nishikawa等人2010, *Int. J. Cancer* 127: 759-767)，表明減少Helios含量可有益於增強癌症疫苗之功效。

【0006】 除抗腫瘤免疫療法以外，在病毒感染期間，Treg細胞可限

制由過度發炎產生之免疫病理學，但潛在地抑制有效抗病毒T細胞反應且促進病毒持久性(Schmitz等人2013, *PLOS Pathogens* 9: e1003362)。慢性但非急性的小鼠淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒感染引起Foxp3+ Treg之顯著擴增，暗示某些感染物可藉由活化及擴增Treg來逃避宿主免疫反應之潛在機制(Punkosdy等人2011, *PNAS* 108: 3677-3682)。在與慢性病毒感染相關之情形下治療益處可藉由減少活化Treg中的Helios含量來達成。

【0007】 需要適用作Helios蛋白抑制劑之化合物。

【發明內容】

【0008】 本發明提供適用於減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量之經取代的式(I)側氧基異吲哚啉化合物或其鹽。

【0009】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0010】 本發明亦提供一種藉由降低Helios蛋白活性來治療疾病或病症之方法，該方法包含向患者投與式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明亦提供用於製造式(I)化合物及/或其鹽之製程及中間物。

【0012】 本發明亦提供一種用於療法中之式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本發明亦提供式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量以控制Treg分化，用於治

療包括癌症及病毒感染之某些疾病的藥劑。

【0014】 式(I)化合物及包含式(I)化合物的組合物可以用於治療、預防或治癒病毒感染及各種增生性病症，諸如癌症。包含此等化合物之醫藥組合物在多個治療領域中可用於治療、預防或減緩疾病或病症(諸如病毒感染及癌症)進展。

【0015】 本發明之此等及其他特徵將隨著本發明繼續而以擴展形式闡述。

【實施方式】

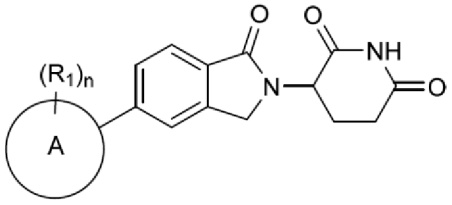
【0016】

交叉參考

本申請案主張於2020年3月23日申請之美國臨時申請案第62/993,144號之權利，該臨時申請案全文併入本文中。

【0017】 申請人已發現藉由促進Helios蛋白與相應E3泛素接合酶複合體(Cullin4-Cereblon，CUL4-CRBN)之相互作用來抑制Helios蛋白的經取代之側氧基異吲哚啉化合物。此等化合物減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量以控制Treg分化。此等化合物適用於治療某些疾病，包括癌症及病毒感染。該等化合物適用作具有對於其可用藥性重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值之藥品。

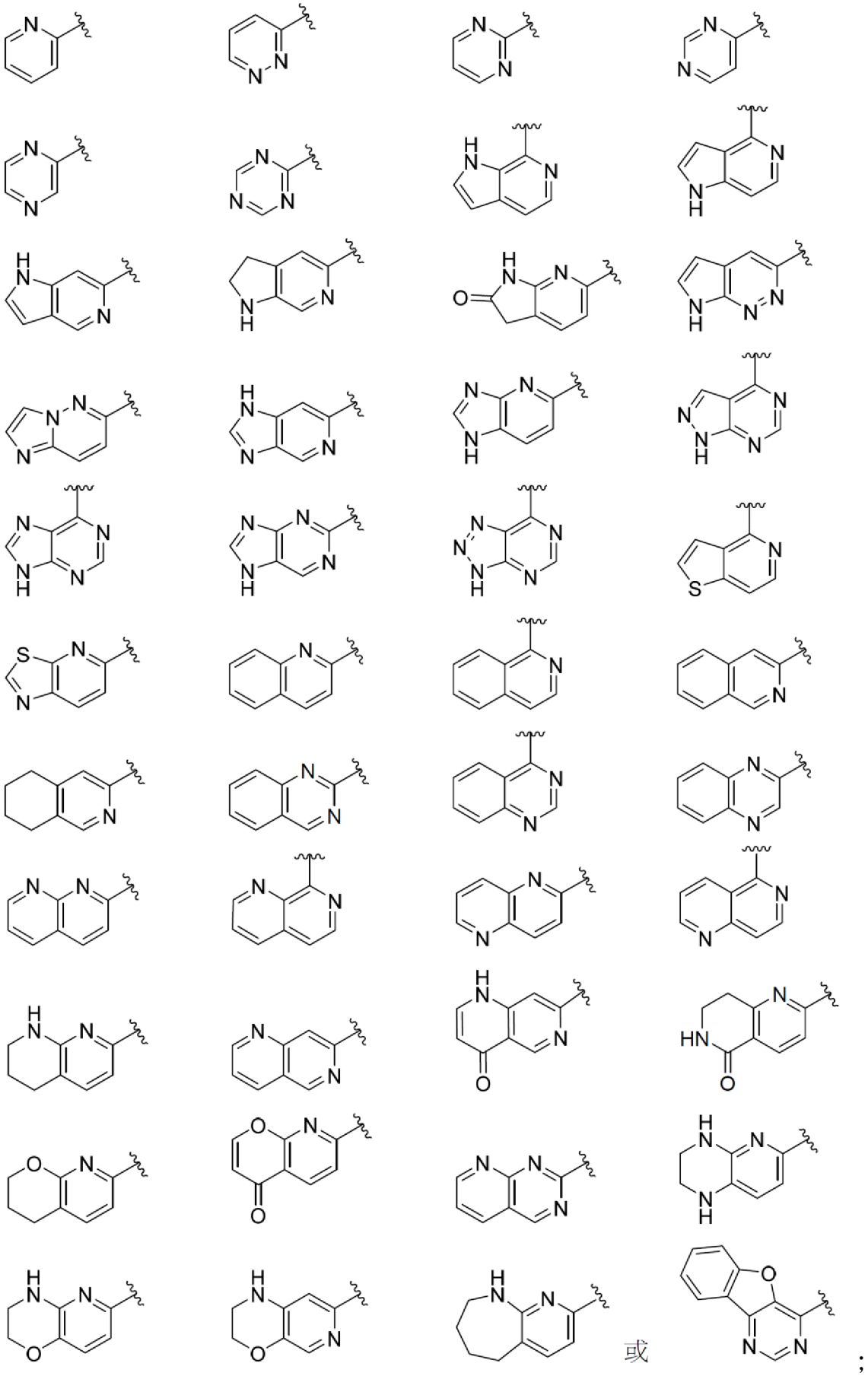
【0018】 本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



(I)

或其鹽，其中：

環A為：



或

;

各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-6}烷基、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、$-CR_xR_xOCR_xR_x$(苯基)、$-NR_yR_y$、$-NR_xC(O)H$、$-NR_xC(O)(C_{1-2}$烷基)、$-NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x(C_{3-6}$環烷基)、$-OC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-SO_2(C_{1-3}$烷基)、$-NHN(C_{1-2}$烷基)$_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$或選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌吩基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至4個R_{1b}取代；

各R_{1a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-SO_2(C_{1-3}$烷基)或苯基；

各R_{1b}獨立地為F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-C(O)(C_{1-3}$烷基)或$-SO_2(C_{1-3}$烷基)；

各R_x獨立地為H或$-CH_3$；

各R_y獨立地為H或C_{1-6}烷基；及

n為零、1、2、3或4。

【0019】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-5}烷基、經零至5個R_{1a}取代之C_{1-2}烷氧基、$-CR_xR_xOCH_2$(苯基)、$-NR_yR_y$、$-NR_xC(O)CH_3$、$-NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-2}$烷基)、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x$(環丙基)、$-OC(O)(C_{1-2}$烷基)、$-SO_2(C_{1-2}$烷基)、$-NHN(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$或選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌吩基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至3個R_{1b}取代。

【0020】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-5}烷基、經零至5個R_{1a}取代之C_{1-2}烷氧基、$-CR_xR_xOCH_2$(苯基)、$-NR_yR_y$、$-NR_xC(O)CH_3$、$-NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-2}$烷基)、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x$(環丙基)、$-OC(O)(C_{1-2}$烷基)、$-SO_2(C_{1-2}$烷基)、$-NHN(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$或選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌呾基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至3個R_{1b}取代；各R_{1b}獨立地為F、Cl、C_{1-2}烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、C_{1-2}烷氧基、$-OCF_3$、$-C(O)(C_{1-2}$烷基)或$-SO_2(C_{1-2}$烷基)；及n為零、1、2或3。

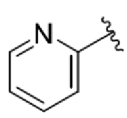
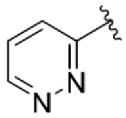
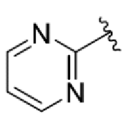
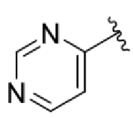
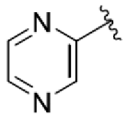
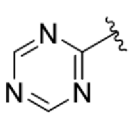
【0021】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHCH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2CN$、$-CH_2$(苯基)、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_2$(苯基)、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2$(苯基)、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-N(CH_3)C(O)CH_3$、-C(O)H、$-C(O)OCH_3$、-C(O)NH(環丙基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-OC(O)CH_3$、$-NHN(CH_3)_2$、環丙基、苯基、吡啶基、(苯甲基)嗎啉基、(甲磺醯基)哌呾基或乙醯基哌呾基；及n為零、1、2或3。

【0022】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2CN$、$-CH_2$(苯基)、$-CH_2OH$、-

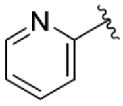
CH_2OCH_2(苯基)、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2(苯基)、-NH_2、-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CH_3)$、-$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_2CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_3$、-$N(CH_3)C(O)CH_3$、-C(O)H、-$C(O)OCH_3$、-C(O)NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$OC(O)CH_3$、-$NHN(CH_3)_2$、環丙基、苯基、吡啶基或乙醯基哌啡基；及n為零、1、2或3。

【0023】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

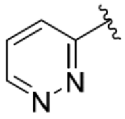
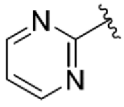
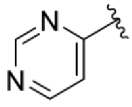
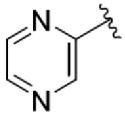
環A為：






或

。

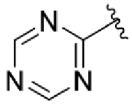
【0024】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

環A為：  。

【0025】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

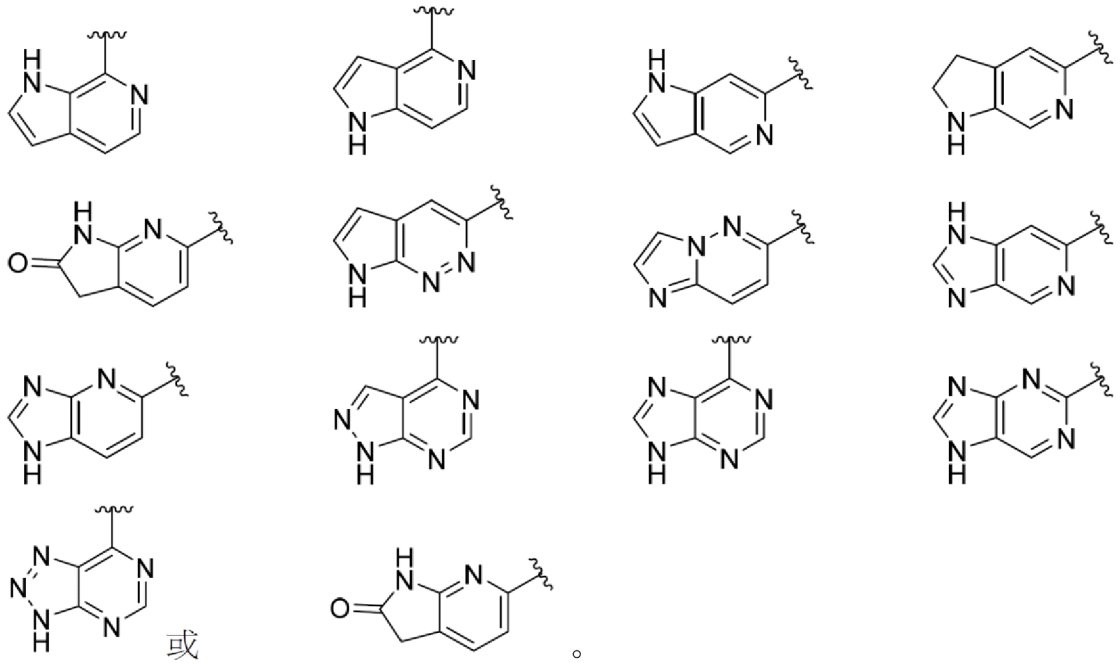
環A為： 


或

。

【0026】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

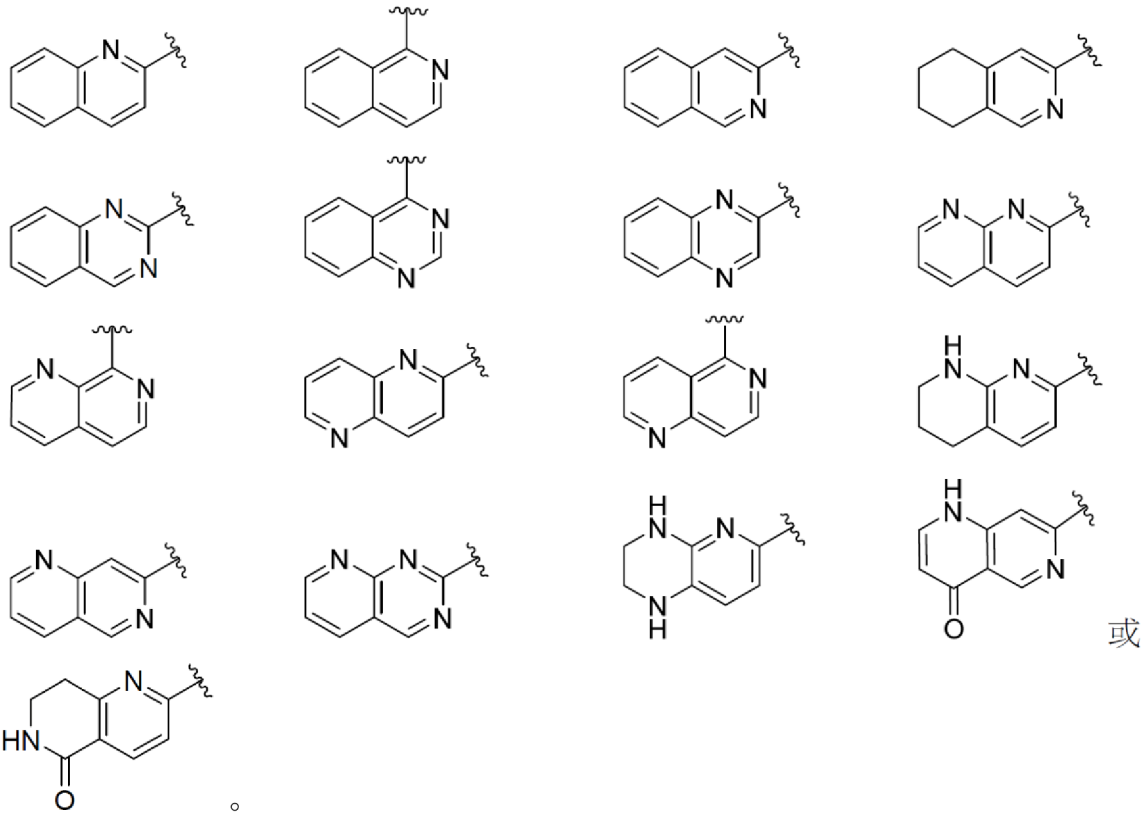
環A為：  ，

【0027】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中：

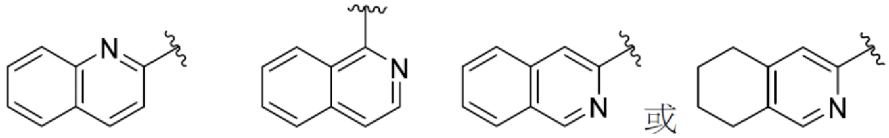
環A為：


或
。

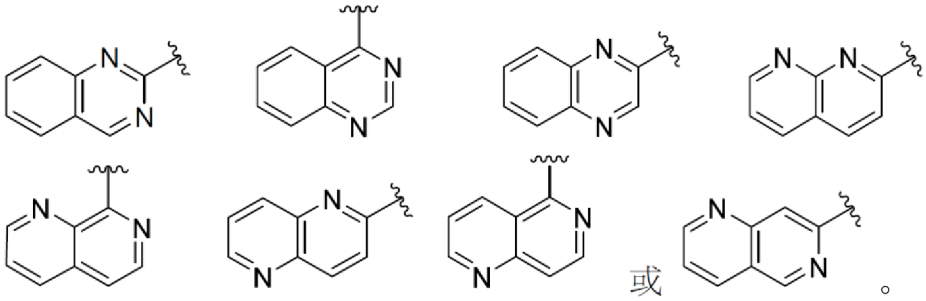
【0028】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

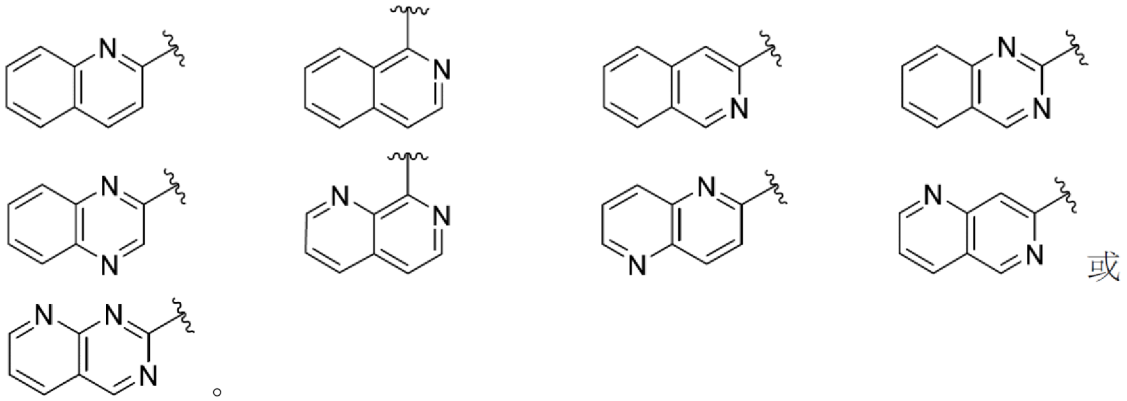
【0029】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

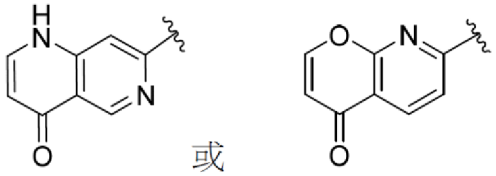
【0030】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

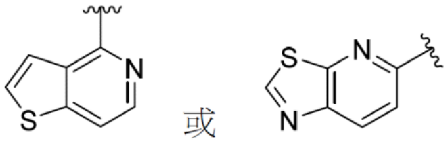
【0031】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

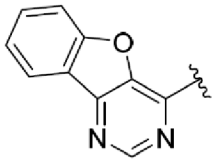
【0032】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

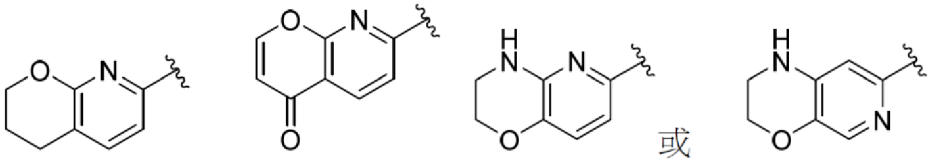
【0033】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：

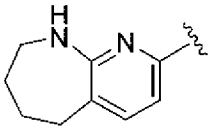

或
。

【0034】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


。

【0035】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


或
。

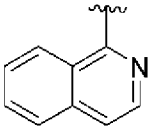
【0036】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：  。

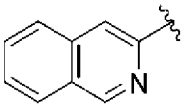
【0037】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO_2、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-6}烷基、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-$CR_xR_xOCR_xR_x$(苯基)、-NR_yR_y、-$NR_xC(O)H$、-$NR_xC(O)(C_{1-2}$烷基)、-$NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)NR_xR_x$、-$C(O)NR_x(C_{3-6}$環烷基)、-$OC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$SO_2(C_{1-3}$烷基)或-$NHN(C_{1-2}$烷基)$_2$。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO_2、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-5}烷基、經零至5個R_{1a}取代之C_{1-2}烷氧基、-$CR_xR_xOCH_2$(苯基)、-NR_yR_y、-$NR_xC(O)CH_3$、-$NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$C(O)NR_xR_x$、-$C(O)NR_x$(環丙基)、-$OC(O)(C_{1-2}$烷基)、-$SO_2(C_{1-2}$烷基)或-$NHN(CH_3)_2$。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO_2、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2C(CH_3)_3$、-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CN、-CH_2(苯基)、-CH_2OH、-CH_2OCH_2(苯基)、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2(苯基)、-NH_2、-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CH_3)$、-$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_2CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_3$、-$N(CH_3)C(O)CH_3$、-C(O)H、-$C(O)OCH_3$、-C(O)NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$或-$NHN(CH_3)_2$。

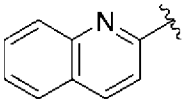
【0038】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各R_1獨立地為選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌啡基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至4個R_{1b}取代。此實施例中

包括如下的化合物，其中各R_1獨立地為選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌呯基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至3個R_{1b}取代。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各R_1獨立地為環丙基、苯基,吡啶基或乙醯基哌呯基。

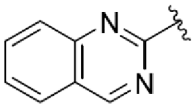
【0039】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為零、1、2或3。此實施例中包括其中n係零、1或2的化合物。另外，此實施例中包括其中n為1或2之化合物。

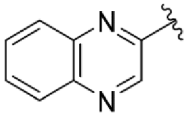
【0040】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為  ；各R_1獨立地為F、Cl、-CN、-OH、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2$(苯基)、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2CN$、$-CH_2$(苯基)、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_2$(苯基)、$-OCH_2CH_3$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$或$-NHC(O)CH_3$；及n為零、1或2。

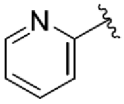
【0041】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為  ；各R_1獨立地為Cl、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-N(CH_3)C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$或環丙基；及n為零、1或2。

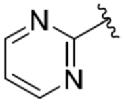
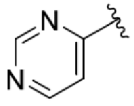
【0042】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為  ；各R_1獨立地為F、Cl、-OH、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-C(O)OCH_3$、-C(O)NH(環丙基)或苯基；及n為零、1或2。

【0043】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為：


；各R_1獨立地為F、Cl、-NH_2、-OCH_3、-$N(CH_2CH_3)_2$或-$C(O)OCH_3$；及n為零、1、2或3。

【0044】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為： 
；各R_1獨立地為Cl、-OH、-$CH(CH_3)_2$、-OCH_3、-NH_2、-$NH(CH_2CH_3)$、-$C(O)OCH_3$、環丙基或

【0045】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為： 
；各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO_2、-CH_3、-OCH_3、-NH_2、-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHN(CH_3)_2$、環丙基、苯基、(苯甲基)嗎啉基、(甲磺醯基)哌啡基或乙醯基哌啡基；及n為零、1、2或3。

【0046】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中環A為： 
或 
；各R_1獨立地為-CN、-NH_2、-$C(O)NH_2$、苯基或吡啶基；及n為零、1或2。

【0047】一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：3-[1-側氧基-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(1)；3-[5-(4-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(2)；3-(5-{8-氧雜-3,5-二氮雜三環[7.4.0.0^2,7]十三-1(9),2,4,6,10,12-六烯-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(3)；3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(4)；3-[5-(3-胺基喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(5)；3-(1-側氧基-5-{7H-吡咯并[2,3-c]噠啡-3-基}-2,3-二氫-1H-

異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(6)；3-[1-側氧基-5-(喹喏啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(7)；3-[5-(4-胺基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(8)；3-[1-側氧基-5-(喹唑啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(9)；3-(5-{2-[(丁-2-基)胺基]-[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(10)；3-(5-{7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(11)；3-[5-(4-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(12)；3-[1-側氧基-5-(4-苯基喹啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(13)；N-環丙基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹啉-4-甲醯胺(14)；3-{5-[6-氯-4-(二乙基胺基)喹唑啉-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(15)；3-[5-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(16)；3-[5-(6-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(17)；3-[5-(6-氯喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(18)；3-[5-(7-氟異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(19)；3-[5-(5-氟異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(20)；3-[5-(1,5-萘啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(21)；3-[5-(4-胺基喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(22)；3-[5-(6-甲基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(23)；3-[5-(4-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(24)；3-[5-(3-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

(25)；3-[5-(6-氟喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(26)；3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(27)；3-[5-(7-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(28)；3-[5-(6-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(29)；3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹喏啉-2-甲酸乙酯(30)；2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹啉-6-甲酸甲酯(31)；3-[5-(3-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(32)；3-[5-(8-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(33)；3-[5-(8-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(34)；3-[5-(6-氟喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(35)；3-[5-(3-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(36)；3-[5-(4-羥基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(37)；3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(38)；3-[5-(6-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39)；3-[5-(6-羥基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(40)；2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹唑啉-7-甲酸甲酯(41)；3-(5-{5-胺基-3-[2-(三甲基矽烷基)乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(42)；3-[5-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(43)；3-[5-(6-胺基-7H-嘌呤-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(44)；3-(5-{6-胺基-1-乙基-1H-吡唑

并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(45)；3-{5-[5-胺基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(46)；3-[5-(5-胺基-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-7-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(47)；N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}乙醯胺(48)；3-{5-[1-(二甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(49)；3-{5-[1-(甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(50)；3-{5-[5-(甲基胺基)-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(51)；N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}-N-甲基乙醯胺(52)；3-[5-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(53)；3-[5-(3-胺基-5-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(54)；3-(5-(4-(4-乙醯基哌呾-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(55)；3-(5-{4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(56)；3-[5-(5-胺基-1,6-萘啶-7-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(57)；3-[5-(3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(58)；1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-3-甲腈(59)；4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛(60)；3-{5-[1-甲基-4-(甲基胺基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(61)；3-(5-{2-甲基-4-側氧基-

4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(62)；3-{5-[5,7-二氯-3-(二甲基胺基)異喹啉-1-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(63)；3-[5-(1,7-唑啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(64)；3-(5-{2-胺基咪唑并[1,2-b]噠呻-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(65)；3-[5-(異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(66)；3-[5-(異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(67)；3-(5-(2-胺基-6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(68)；3-(5-(6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(69)；3-(5-(2-胺基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70)；3-(1-側氧基-5-(4-苯基嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(71)；3-(1-側氧基-5-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72)；3-(5-(4-胺基-6-苯基-1,3,5-三呻-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(73)；3-(1-側氧基-5-(4-苯基吡啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(74)；3-(1-側氧基-5-(4-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75)；3-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)噠呻-4-甲腈(76)；6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噠呻-3-甲腈(77)；6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噠呻-3-甲醯胺(78)；3-[5-(6-胺基-3-硝基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(79)；4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲腈(80)；4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺(81)；(3S)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-

1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(82)；(3R)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(83)；(3S)-3-[5-(1-胺基-4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(84)；3-(5-(4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(85)；3-(5-(1-氯-4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86)；3-(5-(2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁呯-7-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(87)；3-(5-(1-甲基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(88)；3-(5-(1-環丙基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(89)；-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異喹啉-4-甲腈(90)；3-(1-側氧基-5-(喹唑啉-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(91)；3-(5-(6-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(92)；3-(5-(3-氯喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(93)；3-(5-(3-甲氧基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(94)；3-(5-(3-(乙基胺基)喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(95)；3-(5-(3-羥基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(96)；3-(5-(3-環丙基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(97)；3-(5-(3-異丙基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(98)；3-(1-側氧基-5-(3-苯基喹喏啉-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(99)；3-(5-(1,6-萘啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100)；3-(5-(6-胺基-3-溴吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(101)；3-(5-(6-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(102)；3-(5-(4-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

二酮(103)；3-(5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(104)；3-(5-(4-(苯甲氧基)異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(105)；3-(5-(6-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(106)；3-(5-(3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(107)；3-(5-(4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(108)；3-(1-側氧基-5-(吡啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(109)；2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異菸鹼腈(110)；2-(2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)乙腈(111)；3-(5-(6-胺基-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(112)；3-(5-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(113)；3-(1-側氧基-5-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(114)；3-(1-側氧基-5-(5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(115)；3-(5-(6-胺基-5-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(116)；3-(5-(5,6-二胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(117)；3-(1-側氧基-5-(1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡呅-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(118)；3-(5-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(119)；3-(5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(120)；3-(5-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(121)；(3S)-3-[5-(1,8-嗪啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(122)；(S)-3-(5-(3-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(123)；(S)-N-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-

5-基)異喹啉-3-基)乙醯胺(124)；3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲腈(125)；3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲醯胺(126)；(4S)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯(127)；(4R)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯(128)；3-{5-[7-氯-4-(二甲基胺基)異喹啉-1-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(129)；1-胺基-3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-N,N-二甲基異喹啉-4-甲醯胺(130)；3-[5-(1-胺基-4-甲基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(131)；3-[5-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(132)；3-[5-(6-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(133)；N-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-6-基}乙醯胺(134)；3-{5-[6-胺基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(135)；3-(1-側氧基-5-{5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮呯-2-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(136)；3-[1-側氧基-5-(5,6,7,8-四氫-1,8-啶啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(137)；3-{5-[6-(2,2-二甲基肼-1-基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(138)；3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(139)；3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140)；3-(5-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁 呫-6-基)-

1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(141)；3-(5-(6-胺基吡咔-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(142)；3-(5-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(143)；3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(144)；3-(5-(5-氯-3-羥基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(145)；3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146)；3-(5-(6-羥基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(147)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈(148)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異菸鹼腈(149)；3-(5-(1-胺基-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150)；3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(151)；6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈(152)；3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(153)；3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(154)；3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(155)；3-[5-(1-甲氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156)；3-[1-側氧基-5-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(157)；3-(5-{1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(158)；3-(1-側氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(159)；3-(1-側氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(160)；3-(5-(1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-

基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(161)；6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)2-氰基吡啶(162)；3-(5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(163)；3-(5-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(164)；3-(5-(6-胺基-4-氯吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(165)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(166)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(168)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-氟菸鹼腈(169)；3-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(170)；6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼-腈(171)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈(172)；6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈(173)；6-胺基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(174)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)菸鹼-腈(175)；2-胺基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(176)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼-腈(177)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈(178)；6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈(179)；6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲基菸鹼腈(180)；2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲氧基菸鹼腈(181)；6-胺

基-5-環丙基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(182)；2-胺基-5-環丙基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(183)；3-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌哄-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(184)；3-(5-(6-胺基-4-(4-(甲磺醯基)哌哄-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(185)；3-(5-(4-(4-乙醯基哌哄-1-基)-6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(186)；3-(5-(4-甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(187)；3-(5-(6-(乙基胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(188)；或3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(189)；

【0048】 本發明可在不偏離其精神或基本屬性的情況下以其他特定形式來實施。本發明涵蓋本文中所指出之本發明之態樣及/或實施例的所有組合。應理解，本發明之任何及全部實施例可與任何其他一或多個實施例結合以描述額外實施例。亦應理解，實施例之各個別要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述額外實施例。

【0049】 此項技術的一般技術者在閱讀以下實施方式後可更容易地理解本發明之特徵及優勢。應瞭解，在單獨實施例之情形下，為了清楚起見上文及下文所描述之本發明之某些特徵亦可組合形成單一實施例。相反地，為簡潔起見描述於單一實施例之上下文中之本發明之各種特徵亦可組合形成其子組合。本文中鑑別為例示性或較佳的實施例意欲具說明性而非限制性。

【0050】 除非本文中另外具體說明，否則單數形式之指代亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a/an)」可指一個(種)，或一或多個(種)。

【0051】 如本文所用，片語「化合物及/或其鹽」係指至少一種化合物、化合物之至少一種鹽，或其組合。舉例而言，式(I)化合物及/或其鹽包括式(I)化合物；兩種式(I)化合物；式(I)化合物之鹽；式(I)化合物及式(I)化合物之一或多種鹽；以及式(I)化合物之兩種或更多種鹽。

【0052】 除非另外規定，否則具有不飽和價數之任何原子假定具有足以使價數飽和的氫原子。

【0053】 本文所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

【0054】 下文列舉用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義如其在整篇說明書中個別地或作為較大群組的一部分使用而應用於術語(除非其在特定情況下以其他方式被限制)。

【0055】 在整篇說明書中，熟習此領域者可以選擇基團及其取代基以得到穩定的部分及化合物。

【0056】 根據此項技術中使用的規約，

在本文之結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

【0057】 如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。

【0058】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0059】 術語「胺基」係指基團-NH_2。

【0060】 術語「側氧基」係指基團=O。

【0061】 如本文所用，術語「烷基」係指含有例如1至12個碳原

子、1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。烷基之實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定基團可含有之碳原子數目。舉例而言，「C_{1-4}烷基」指示具有一至四個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

【0062】 如本文所用，術語「氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基之代表性實例包括但不限於$-CF_3$及$-CH_2CF_3$。

【0063】 如本文所用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接於母分子部分之烷基，例如甲氧基($-OCH_3$)。舉例而言，「C_{1-3}烷氧基」表示具有一至三個碳原子之烷氧基。

【0064】 術語「氟烷氧基」及「-O(氟烷基)」表示經由氧鍵(-O-)連接之如上文所定義之氟烷基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3及C_4氟烷氧基。

【0065】 如本文所用，術語「環烷基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子而衍生自非芳族單環或多環烴分子之基團。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定環烷基可含有之碳原子數目。舉例而言，「C_3-C_6環烷基」指示具有三至六個碳原子之環烷基。

【0066】 本發明化合物包括存在於本發明化合物中之原子之所有同

位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘(D)及氚(T)。碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之製程，使用經適當同位素標記之試劑代替原本使用之未標記試劑來製備。

【0067】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0068】 式(I)化合物可以形成亦屬於本發明範疇內之鹽。除非另外指示，否則提及本發明化合物應理解為包括提及一或多種其鹽。術語「(一或多種)鹽」表示用無機及/或有機酸及鹼形成之(一或多種)酸性及/或鹼性鹽。另外，術語「(一或多種)鹽」可包括兩性離子(內鹽)，例如當式(I)化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)及酸性部分(諸如羧酸)時。醫藥學上可接受之(亦即無毒的生理學上可接受之)鹽較佳係諸如可接受之金屬及胺鹽，其中陽離子並不顯著促進鹽之毒性或生物活性。然而，其他鹽可適用於例如可在製備期間所用之分離或純化步驟中，且因此考慮在本發明之範疇內。式(I)化合物之鹽可例如藉由使式(I)化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，繼而凍乾來形成。

【0069】 例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如用乙酸或三鹵乙酸(例如三氟乙酸)形成之彼等鹽)、己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦

酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(用鹽酸形成)、氫溴酸鹽(用溴化氫形成)、氫碘酸鹽、順丁烯二酸鹽(用順丁烯二酸形成)、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如用硫酸形成之彼等鹽)、磺酸鹽(諸如本文中提及之彼等鹽)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(諸如甲磺酸鹽)、十一烷酸鹽及其類似鹽。

【0070】 例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；鋇、鋅及鋁鹽；與有機鹼(例如有機胺)形成之鹽，該等有機鹼諸如三烷基胺(諸如三乙胺)、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-安非胺、N,N'-二苯甲基伸乙基二胺、去氫松香胺(dehydroabietylamine)、N-乙基哌啶、苯甲胺、二環己胺，或類似醫藥學上可接受之胺；及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及其類似物)形成之鹽。鹼性含氮基團可用諸如以下試劑四級銨化：低碳數烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他物質。較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

【0071】 式(I)化合物可以非晶形固體或結晶固體形式提供。可採用凍乾，以得到呈固體狀之式(I)化合物。

【0072】 應進一步理解，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。術語「溶劑合物」意謂式(I)化合物與一或多種溶劑分子(有機抑或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物兩者。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、異丙醇合物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶合方法為此項技術中已知的。

【0073】 前藥之各種形式為此項技術中熟知的且描述於Rautio, J.等人, *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018)中。

【0074】 另外，式(I)化合物在其製備後可經分離及純化以獲得含有以重量計量等於或大於99%之式(I)化合物(「實質上純」)之組合物，其隨後如本文所描述使用或調配。本文中亦考慮所述「實質上純的」式(I)化合物作為本發明之一部分。

【0075】 「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固，能經受由反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。本發明意欲包括穩定化合物。

【0076】 術語「Helios抑制劑」係指能夠減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量以控制Treg分化的藥劑。Helios抑制劑可為可逆或不可逆抑制劑。

【0077】 如本文所用，「Helios」蛋白係指作為鋅指蛋白之Ikaros家族的成員的蛋白。在人類中，Helios由IKZF2基因編碼。Helios亦稱為IKAROS家族鋅指2、ANF1A2、ZNF1A2、ZNFN1A2、鋅指蛋白子族1A,2及Ikaros家族鋅指蛋白2。此蛋白家族之成員包括Ikaros、Helios、

Aiolos、Eos及Pegasus。如本文所用，Helios蛋白包括各種同功異型物，其包括下文所列之同功異型物1至5。

同功異型物1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNG
KLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGE
KPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHKERCHN
YLQNVSMEAAGQVMSHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGK
RKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGA
EALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPIS
LIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKED
VKALDTTKAPKGSLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMYTIHMGCHGY
RDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 1)

同功異型物2 (UniProt Q9UKS7-2)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNG
ERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHS
VGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHKERCHNYLQNVSMEAAGQVMSHHVPPMEDCKE
QEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDM
NLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYS
QVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSE
SSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDIYKVFNGEGE
QIRAFKCEHCRVLFLDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRG
EHTFH (SEQ ID NO: 2)

同功異型物4 (UniProt Q9UKS7-4)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNG
ERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHS
VGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHKERCHNYLQNVSMEAAGQVMSHHGEKLMRFSY
PDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSC
LDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDIYK
VFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEF
SSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 3)

同功異型物6 (UniProt Q9UKS7-6)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNG
KLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGE
KPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHKERCHN
YLQNVSMEAAGQVMSHHDS (SEQ ID NO: 4)

同功異型物7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNG
ERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHS
VPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRF
SYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEV
APVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSN
SCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDI
YKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRY
EFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 5)

【0078】 以上列出之「Helios」同功異型物1、2、4、6及7包括降解決定子FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (粗體且加下劃線)。降解決定子為在調節蛋白降解速率中起作用的蛋白之一部分。

【0079】 如本文所用，「Eos」蛋白由IKZF4基因編碼，且亦稱為IKAROS家族鋅指4、ZNFN1A4、鋅指蛋白子族1A,4、Ikaros家族鋅指蛋白4及KIAA1782。「Eos」蛋白包括由以下兩種人類同功異型物1 (Q9H2S9-1)及2 (Q9H2S9-2)編碼之同功異型物：

同功異型物1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVRTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIME
SLFCESSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLSANSIKVEMYSDEESS
RLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCG
MVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFC
NYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQ
SLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQK
FVGEKQMRFSLSDLPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLAFVGAEHLRPLR
LPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRG
PLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYA
KEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMG
CHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 7)

同功異型物2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQGSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLSA
NSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGG
IRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHI**
KLHSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQS
TLEEHKERCHNYLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRL
ANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSDLPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGS
SLAFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGEGPE
DLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQP
PPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCR
ILFLDHVMFTIHMGCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ
ID NO: 8)

【0080】 上文所列之「Eos」蛋白同功異型物1及2包括降解決定子FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (粗體且加下劃線)，其與「Helios」蛋白的降解決定子相同。

【0081】 如本文所用，「Ikaros」蛋白由IKZF1基因編碼。Ikaros亦稱為IKAROS家族鋅指1、ZNFN1A1、鋅指蛋白子族1A,1、Ikaros家族鋅指蛋白1、IK1、淋巴轉錄因子LyF-1、Hs.54452、PPP1R92、蛋白磷酸酶1、調節次單位92、PRO0758、CVID13及CLL相關抗原KW-6。Ikaros蛋白包括由胺基酸序列Q13422-1、Q13422-2、Q13422-3、Q13422-4、Q13422-7及Q13422-8編碼之同功異型物。Ikaros蛋白亦包括由胺基酸序列Q13422-5及Q13422-6編碼之同功異型物。

【0082】 如本文所用，「Aiolos」蛋白由IKZF3基因編碼。Aiolos蛋白亦稱為IKAROS家族鋅指3、ZNFN1A3、鋅指蛋白子族1A,3、Ikaros家族鋅指蛋白3及AIO。Aiolos蛋白包括由胺基酸序列Q9UKT9-1、Q9UKT9-3、Q9UKT9-4、Q9UKT9-6、Q9UKT9-7、Q9UKT9-8、Q9UKT9-9及Q9UKT9-14編碼之同功異型物。Aiolos蛋白亦包括由胺基酸序列Q9UKT9-2、Q9UKT9-5、Q9UKT9-10、Q9UKT9-11、Q9UKT9-12及Q9UKT9-13、Q9UKT9-15及Q9UKT9-16編碼之同功異型物。

【0083】 如本文所用，「Pegasus」蛋白亦稱為IKAROS家族鋅指5、ZNFN1A5、鋅指蛋白子族1A,5及Ikaros家族鋅指蛋白5。Pegasus由IKZF5基因編碼。

【0084】 如本文所用，術語「接觸」係指將所指示之部分彙集於活體外系統或活體內系統中。舉例而言，使Helios蛋白與式(I)化合物「接觸」包括向具有Helios蛋白之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，

以及例如將式(I)化合物引入含有細胞或純化含有Helios蛋白的製劑的樣品中。

【0085】 如本文所用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指對個體進行之任何類型的干預或方法，或向個體投與活性劑，目標為逆轉、緩解、改善、抑制或減緩或預防症狀、併發症、病狀或與疾病相關之生物化學標誌的進展、發展、嚴重程度或復發。相比之下，「預防(prophylaxis)」或「預防(prevention)」係指向不患有疾病之個體投藥以預防疾病出現。「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」不涵蓋預防(prophylaxis)或預防(prevention)。

【0086】 「治療有效量」意欲包括可有效減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量或可有效治療或預防病毒感染及增生性病症(諸如癌症)的單獨的本發明化合物之量或所主張之化合物之組合的量或與其他活性成分組合的本發明化合物之量。

【0087】 如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣品的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為存活於生物體(諸如哺乳動物)中之細胞。

【0088】 術語「患者」包括接受治療性或預防性治療之人類及其他哺乳動物個體。

【0089】 術語「個體」包括任何人類或非人類動物。舉例而言，本文所揭示之方法及組合物可用於治療患有癌症之個體。非人類動物包括所

有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，包括非人類靈長類動物、羊、狗、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。在一個實施例中，個體為人類個體。

【0090】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂涉及將本發明化合物自身體之一個器官或部分載運或運輸至身體之另一器官或部分的醫藥學上可接受之材料、組合物或運載體，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅，或硬脂酸)，或溶劑囊封材料。各載劑就與調配物中之其他成分相容而言必須為「可接受的」，該等其他成分包括亦即佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，此視投藥模式及劑型之性質而定；且對患者無害。

【0091】 術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種額外醫藥學上可接受之載劑之組合的組合物。

【0092】

效用

式(I)化合物適用於治療癌症。

【0093】 在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構體或其互變異構體與一或多種額外治療劑之組合製劑，其同時、分開或依序用於治療及/或預防與Helios蛋白之活性相關的多種疾病或病症。組合製劑可用於降低細胞中之Helios蛋白含量、Helios活性程度及/或Helios表現量以控制Treg分化。

【0094】 式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物適用

於治療或預防與Helios蛋白活性相關的任何疾病或病狀。此等疾病或病狀包括病毒感染及其他感染(例如皮膚感染、GI感染、泌尿道感染、泌尿生殖器感染、全身感染)及增生性疾病(例如癌症)。式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物的醫藥組合物可以投與動物，較佳哺乳動物(例如馴養動物、貓、狗、小鼠、大鼠)，且更佳投與人類。任何投藥方法均可用於向患者遞送化合物或醫藥組合物。在某些實施例中，式(I)化合物或至少包含式(I)化合物的醫藥組合物經口投與。在其他實施例中，式(I)或至少包含式(I)化合物的醫藥組合物非經腸投與。

【0095】 式(I)化合物可選擇性地減少細胞中之Helios蛋白含量、降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量以控制Treg分化。舉例而言，式(I)化合物可用於藉由投與抑制量之式(I)化合物或其鹽，在需要減少Helios蛋白含量，降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現量的細胞或個體中選擇性降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制細胞中之Helios表現量以控制Treg分化。

【0096】 在一個態樣中，一或多種式(I)化合物在投與免疫腫瘤學藥劑之前依序投與。在另一態樣中，一或多種式(I)化合物與免疫腫瘤學藥劑同時投與。在又一態樣中，一或多種式(I)化合物在投與免疫腫瘤學藥劑之後依序投與。

【0097】 在另一態樣中，式(I)化合物可與免疫腫瘤學藥劑共調配。

【0098】 免疫腫瘤學藥劑包括例如小分子藥物、抗體或其他生物製劑或小分子。生物免疫腫瘤學藥劑之實例包括但不限於癌症疫苗、抗體及細胞介素。在一個態樣中，抗體係單株抗體。在另一態樣中，單株抗體為人類化抗體或人類抗體。

【0099】 在一個態樣中，免疫腫瘤學藥劑為T細胞上(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii)抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，此兩者均放大抗原特異性T細胞反應(通常稱為免疫檢查點調節劑)。

【0100】 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。結合於共刺激或共抑制受體之膜結合配位體之一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合於共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合於同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α 1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0101】 在一個態樣中，T細胞反應可藉由式(I)化合物與以下中之一或多者之組合來刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白(例如免疫檢查點抑制因子)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4之拮抗劑；及(ii)刺激T細胞活化之蛋白，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、

GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H之促效劑。

【0102】 可與式(I)化合物組合以治療癌症之其他藥劑包括NK細胞上之抑制受體的拮抗劑或NK細胞上之活化受體的促效劑。舉例而言，式(I)化合物可以與KIR拮抗劑(諸如利瑞路單抗(lirilumab))組合。

【0103】 用於組合療法之又其他藥劑包括抑制或耗竭巨噬細胞或單核球之藥劑，包括但不限於：CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0104】 在另一態樣中，式(I)化合物可與以下中之一或多者一起使用：接合陽性共刺激受體之促效劑、減弱經由抑制受體之信號傳導的阻斷劑、拮抗劑及一或多種全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率的藥劑、克服腫瘤微環境內之不同免疫抑制路徑(例如阻斷抑制受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)，耗竭或抑制Treg (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠粒耗竭)，抑制代謝酶(諸如IDO)，或逆轉/防止T細胞無能或耗竭)的藥劑，及在腫瘤部位觸發先天性免疫活化及/或發炎之藥劑。

【0105】 在一個態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗性CTLA-4抗體。適合之CTLA-4抗體包括例如YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

【0106】 在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗性PD-1抗體。適合之PD-1抗體包括例如OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派立珠單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680

(AMP-514；WO2012/145493)。免疫腫瘤學藥劑亦可包括皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，不過其對PD-1結合之特異性受到質疑。靶向PD-1受體之另一種方法為由與IgG1之Fc部分融合的PD-L2 (B7-DC)之細胞外域構成的重組蛋白，稱作AMP-224。

【0107】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗性PD-L1抗體。適合之PD-L1抗體包括例如MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO207/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0108】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗性LAG-3抗體。適合之LAG3抗體包括例如BMS-986016 (WO10/19570，WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601，WO09/44273)。

【0109】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑，諸如促效性CD137抗體。適合的CD137抗體包括例如優瑞路單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

【0110】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為GITR促效劑，諸如促效性GITR抗體。適合之GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021，WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

【0111】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為IDO拮抗劑。適合之IDO拮抗劑包括例如INCB-024360 (WO206/122150，WO07/75598，WO08/36653，WO08/36642)、因多莫得(indoximod)或NLG-919 (WO09/73620，WO09/1156652，WO11/56652，WO12/142237)。

【0112】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為OX40促效劑，諸如促效性OX40抗體。適合的OX40抗體包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

【0113】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗性OX40抗體。適合之OX40L拮抗劑包括例如RG-7888 (WO06/029879)。

【0114】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD40促效劑，諸如促效性CD40抗體。在又一實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗性CD40抗體。適合的CD40抗體包括例如魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0115】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD27促效劑，諸如促效性CD27抗體。適合之CD27抗體包括例如瓦里木單抗(varlilumab)。

【0116】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為MGA271 (針對B7H3) (WO11/109400)。

【0117】組合療法意欲包涵以依序方式投與此等治療劑，亦即其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或至少兩種治療劑。實質上同時投藥可例如藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑的單一劑型或多個針對治療劑中之每一者之單一劑型來達成。依序或實質上同時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括但不限於經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由同一途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，所選組合中之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包涵如上文所描述之治療劑進一步與其他生物活性成分及非藥物療法(例

如，手術或輻射治療)之組合之投與。在組合療法進一步包含非藥物治療的情況下，非藥物治療可在任何適合之時間執行，只要治療劑與非藥物治療之組合之協同作用達成有益的效果。舉例而言，在適當情況下，當非藥物治療暫時自治療劑投與中移除(可能隔數天或甚至數週)時，仍達成有益效果。

【0118】 可用式(I)化合物治療之癌症類型包括但不限於腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。所述癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤性多發性息肉癌及遺傳性非多發性息肉大腸直腸癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲狀腺髓質癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、泌尿癌、黑素瘤、腦瘤(諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及周邊神經外胚層腫瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)、成人T細胞白血病淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)及漿細胞瘤。

【0119】 一或多種額外醫藥劑或治療方法，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫

苗、細胞介素療法(例如IL2及GM-CSF)及/或酪胺酸激酶抑制劑，可以視情況與式(I)化合物組合使用以治療Helios蛋白相關疾病、病症或病狀。該等藥劑可以單一劑型之形式與本發明化合物組合，或該等藥劑可以單獨劑型之形式同時或依序投與。

【0120】 適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括但不限於氮芥、伸乙亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶芥、雙氯乙基甲胺、環磷醯胺(CYTOXAN®)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、氯芥苯丁酸、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0121】 治療黑素瘤時，適合與式(I)化合物組合使用之藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況與其他化學療法藥物(諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑)一起；「達特茅斯療法(Dartmouth regimen)」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。式(I)化合物亦可與免疫療法藥物(包括細胞介素，諸如干擾素α、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF))組合，以用於治療黑素瘤。

【0122】 式(I)化合物亦可與疫苗療法組合使用，以治療黑素瘤。抗黑素瘤疫苗在一些方面類似於用於預防由病毒引起之疾病(諸如脊髓灰質炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可將減毒之黑素瘤細胞或稱為抗原之黑素瘤細胞之一部分注射至患者中以刺激身體免疫系統來破壞黑素瘤細胞。

【0123】 侷限於臂或腿之黑素瘤亦可使用高溫隔離肢體灌注技術，用包括一或多種式(I)化合物之藥劑組合來治療。此治療方案使所涉及肢體之循環與身體其餘部分暫時分離，且向供給肢體之動脈中注射高劑量之化學療法，因此在內臟未暴露於可能以其他方式造成嚴重副作用之此等劑量之情況下向腫瘤區域提供高劑量。通常，將流體升溫至38.9℃至40℃。美法侖係最常用於此化學療法程序中之藥物。其可與稱為腫瘤壞死因子(TNF)之另一種藥劑一起給與。

【0124】 適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括但不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0125】 適合的化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴介質及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin))，諸如長春鹼、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素d (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、ara-C、太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、光神黴素(mithramycin)、脫氧柯福黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0126】 其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、瑞洛薩芬

(reloxafine)及著洛薩芬(droloxafine)。

【0127】諸如以下之細胞毒性劑亦適合：表葉毒素(epidophyllotoxin)；抗贅生酶；拓樸異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；喃氟啶(tegafur)；及造血生長因子。

【0128】一或多種其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、針對共刺激分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)的抗體，或針對細胞介素(IL-1O或TGF-β)的抗體。

【0129】其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等抗癌劑，諸如針對趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0130】其他抗癌劑亦包括增強免疫系統之彼等抗癌劑，諸如佐劑或授受性T細胞轉移。

【0131】抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA疫苗以及重組病毒。

【0132】本發明之醫藥組合物可視情況包括至少一種信號轉導抑制劑(STI)。「信號轉導抑制劑」為選擇性抑制癌細胞正常功能中之信號傳導路徑中的一或多個重要步驟，藉此引起細胞凋亡的藥劑。適合的STI包括但不限於：(i) bcr/abl激酶抑制劑，諸如STI 571 (GLEEVEC®)；(ii)表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如激酶抑制劑(IRESSA®，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人, *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)]及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑(FTI)，諸如L-744,832 (Kohl等人, *Nat. Med.*, 1(8):792-797

(1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路徑之抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin) (參見例如Sekulic等人, *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (200))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如夫拉平度(flavopiridol)及UCN-O1 (參見例如Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (203))；及(vi)磷脂醯基肌醇激酶抑制劑，諸如LY294002 (參見例如Vlahos等人, *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一種STI及至少一種式(I)化合物可以存在於分開的醫藥組合物中。在本發明之一個特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種STI可以同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種STI，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或STI時，可以任何次序投與化合物。

【0133】 本發明進一步提供用於治療患者之慢性病毒感染的醫藥組合物，其在醫藥學上可接受之載劑中包含至少一種式(I)化合物、視情況選用的至少一種化學治療藥物及視情況選用的至少一種抗病毒劑。

【0134】 亦提供一種用於治療患者之慢性病毒感染的方法，其藉由投與有效量之上述醫藥組合物來進行。

【0135】 在本發明之一特定實施例中，至少一種式(I)化合物與至少一種化學治療劑同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種化學治療劑，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或化學治療劑時，化合物可以任何次序投與。類似地，任何抗病毒劑或STI亦可在相較於式(I)化合物的投與的任何時間點投與。

【0136】 可使用本發明組合治療來治療之慢性病毒感染包括但不限

於由以下引起之疾病：C型肝炎病毒(HCV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、單純性疱疹病毒(HSV)、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV)、水痘帶狀疱疹病毒、科沙奇病毒(coxsackie virus)、人類免疫不全症病毒(HIV)。

【0137】 考慮與式(I)化合物組合使用的適合抗病毒劑可以包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑以及其他抗病毒藥。

【0138】 適合之NRTI的實例包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)；地達諾新(didanosine) (ddI)；紮西他濱(zalcitabine) (ddC)；司他夫定(stavudine) (d4T)；拉米夫定(lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)；阿德福韋二吡呋酯(adefovir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)；BCH-I0652；艾米特賓(emitricitabine) [(-)-FTC]；β-L-FD4 (亦稱為β-L-D4C且命名為β-L-2',3'-二脫氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD ((-)-β-D-2,6-二胺-嘌呤二氧雜環戊烷)；及洛德諾新(lodenosine) (FddA)。典型的適合的NNRTI包括奈韋拉平(nevirapine) (BI-RG-587)；地拉韋啶(delaviradine) (BHAP，U-90152)；依法韋侖(efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)；及(+)-四環香豆素A (calanolide A) (NSC-675451)及四環香豆素B。典型的適合之蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋(indinavir) (MK-639)；奈非那韋(nelfnavir) (AG-1343)；安普那韋(amprenavir) (141W94)；拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-

2322623；ABT-378；及AG-1549。其他抗病毒劑包括羥脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)以及Yissum Project第11607號。

【0139】 組合療法意欲包涵以依序方式投與此等治療劑，亦即其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或至少兩種治療劑。實質上同時投藥可例如藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑的單一劑型或多個針對治療劑中之每一者之單一劑型來達成。依序或實質上同時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括但不限於經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由同一途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，所選組合中之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包涵如上文所描述之治療劑進一步與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或輻射治療)之組合之投與。在組合療法進一步包含非藥物治療的情況下，非藥物治療可在任何適合之時間執行，只要治療劑與非藥物治療之組合之協同作用達成有益的效果。舉例而言，在適當情況下，當非藥物治療暫時自治療劑投與中移除(可能隔數天或甚至數週)時，仍達成有益效果。

【0140】

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之一或多種式(I)化合物，且視情況包含一或多種上文所述之額外治療劑。

【0141】 式(I)之化合物可藉由任何適合途徑投與，較佳呈適於所述途徑之醫藥組合物形式且呈對預期治療有效之劑量。化合物及式(I)化合物的組合物可藉由任何適合之手段投與以用於本文所描述之任何用途，例如經口，諸如錠劑、膠囊(其中每一者包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥分散液)、糖漿及乳液；舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；局部，諸如以乳膏或軟膏形式；或經直腸，諸如以栓劑形式。其可單獨投與，但通常將與基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐選擇的醫藥載劑一起投與。

【0142】 對於經口投與，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量活性成分之劑量單元形式製得。舉例而言，醫藥組合物可以包含約0.1至1000 mg，較佳約0.25至250 mg，且更佳約0.5至100 mg範圍內之量之活性成分之錠劑或膠囊形式提供。用於人類或其他哺乳動物之適合日劑量可視患者之狀況及其他因素而廣泛變化，但可使用常規方法確定。

【0143】 本文中考慮之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且適合的口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括但不限於例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散散劑或粒劑、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造意欲經口投與之醫藥組合物的任何方法製備。為了提供醫藥學上適口的製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之試劑。

【0144】 錠劑可例如藉由摻合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種適用於製造錠劑之無毒的醫藥學上可接受之賦形劑來製備。例示性賦形劑包括但不限於例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啶酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可為未包覆包衣或藉由已知技術包覆包衣以掩蔽口味不佳藥物之不良味道，或延遲活性成分在胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之作用持續較長時間。例示性水溶性味道掩蔽材料包括但不限於羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。例示性延時材料包括但不限於乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0145】 硬明膠膠囊可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其鹽與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如碳酸鈣；磷酸鈣；及高嶺土)製備。

【0146】 軟明膠膠囊可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種水溶性載劑(諸如聚乙二醇)；及至少一種油介質(諸如花生油、液體石蠟及橄欖油)製備。

【0147】 水性懸浮液可例如藉由摻合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種適用於製造水性懸浮液之賦形劑製備。適用於製造水性懸浮液之例示性賦形劑包括但不限於例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、褐藻酸鈉、褐藻酸、聚乙烯-吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯

硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七伸乙基-氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯之縮合產物，諸如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括但不限於，例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

【0148】 油性懸浮液可例如藉由使至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如花生油；橄欖油；芝麻油；及椰子油)；或礦物油(諸如液體石蠟)中製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟；硬石蠟；及鯨蠟醇。為了提供適口的油性懸浮液，可向油性懸浮液中添加上文已描述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種調味劑。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括但不限於例如抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及α-生育酚。

【0149】 可分散散劑及粒劑可例如藉由摻合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑來製備。適合的分散劑、濕潤劑及懸浮劑已如上文所述。例示性防腐劑包括但不限於例如抗氧化劑，例如抗壞血酸。此外，可分散散劑及粒劑亦可含有至少一種賦形劑，包括但不限於例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0150】 至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽之乳液可例如以水包油乳液形式製備。包含式(I)化合物之乳液之油相可以已知方式由已知成分構成。油相可由但不限於例如以下提供：植物

油，諸如橄欖油及花生油；礦物油，諸如液體石蠟；及其混合物。儘管該相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪及油之混合物。適合的乳化劑包括但不限於例如天然存在之磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳包括油及脂肪兩者。總之，在存在或不存在一或多種穩定劑之情況下一或多種乳化劑構成所謂乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適合用於本發明之調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或含蠟之二硬脂酸甘油酯或此項技術中所熟知之其他材料。

【0151】 式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽亦可例如靜脈內、皮下及/或肌肉內經由任何醫藥學上可接受且適合之可注射形式遞送。例示性可注射形式包括但不限於例如包含可接受之媒劑及溶劑之無菌水性溶液，該等媒劑及溶劑諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液；無菌水包油微乳液；及水性或油性懸浮液。

【0152】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可由無菌散劑或粒劑，使用所提及之用於經口投與之調配物之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來製備。化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃蓍

膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投與模式在醫藥技術中為熟知且廣泛已知的。活性成分亦可藉由以具有適合載劑(包括生理鹽水、右旋糖或水)或具有環糊精(亦即Captisol)、共溶劑增溶(亦即丙二醇)或膠束增溶(亦即Tween 80)之組合物形式注射來投與。

【0153】 無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可以採用水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0154】 無菌可注射水包油微乳液可例如藉由以下製備：1)使至少一種式(I)化合物溶解於油相，諸如大豆油與卵磷脂之混合物中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)加工組合以形成微乳液。

【0155】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知之方法製備。舉例而言，無菌水性溶液或懸浮液可用非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)製備；且無菌油性懸浮液可用可接受之無菌無毒溶劑或懸浮介質(諸如無菌不揮發油(例如合成單甘油酯或二甘油酯)；及脂肪酸(諸如油酸))製備。

【0156】 醫藥學上可接受之載劑係根據一般熟習此項技術者之領域內的多個因素調配。此等因素包括但不限於：所調配之活性劑的類型及性質；待投與含有試劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；以及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。除活性劑以外，所述載劑還可包括多種不同成

分及添加劑，所述額外成分出於一般熟習此項技術者熟知之多種原因(例如使活性劑、黏合劑等穩定化)而包括於調配物中。適合的醫藥學上可接受之載劑的描述及涉及其選擇的因素可見於多種容易獲得的來源中，諸如Allen, L. V. Jr.等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷)*, 第22版(2012), Pharmaceutical Press。

【0157】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用於醫藥劑型中之界面活性劑，諸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR界面活性劑(BASF))或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解液，諸如魚精蛋白硫酸鹽；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精)或經化學改質之衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-羥丙基-環糊精及3-羥丙基-環糊精)或其他溶解的衍生物亦可有利地用於增強本文所描述之式之化合物的遞送。

【0158】 本發明之醫藥學上活性化合物可根據藥劑學習知方法經加工以產生用於向包括人類及其他哺乳動物之患者投與之藥劑。醫藥組合物可經歷諸如滅菌之習知醫藥操作且/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外用腸溶包衣製備。所述組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0159】 出於治療目的，本發明之活性化合物通常與一或多種適合於指定投藥途徑的佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯樹膠、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇摻合且隨後製錠或囊封以便方便投與。所述膠囊或錠劑可含有如可以於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散體形式提供的控制釋放製劑。

【0160】 所投與之化合物之量及用本發明之化合物及/或組合物治療疾病病狀之給藥方案視多種因素而定，該等因素包括個體之壽命、體重、性別、醫學病狀；疾病類型；疾病嚴重程度；投與途徑及頻率；及所採用之特定化合物。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規地確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳約0.0025與約50 mg/kg體重之間且最佳約0.005至10 mg/kg體重之間的日劑量可為適當的。日劑量可以每天一至四次劑量投與。其他給藥時程包括每週一次劑量及每兩天一次劑量的循環。

【0161】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽及視情況選用之選自任何醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的另一試劑。本發明之替代組合物包含本文所述之式(I)化合物或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0162】 本發明亦包括適用於例如治療或預防Helios蛋白相關疾病或病症及本文所提及之其他疾病之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之式(I)化合物之醫藥組合物的容器。如對熟習此項技術者容易地顯而易見，必要時，所述套組可進一步包括各種習知醫藥套組組分中之

一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形式之說明書，其指示待投與組分之量、投與指南及/或用於混合組分之指南。

【0163】 本發明化合物之給藥方案將當然將視已知因素而變化，諸如特定藥劑之藥效學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及體重；症狀之性質及程度；同時發生之治療的種類；治療頻率；投藥途徑、患者之腎功能及肝功能以及所要作用。

【0164】 藉助於一般指導，各活性成分在用於指定作用時的每日經口劑量將介於每天約0.001至約5000 mg之間，較佳每天約0.01至約1000 mg之間，且最佳每天約0.1至約250 mg之間範圍內。靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。式(I)化合物可以單次日劑量投與，或總日劑量可分成每日兩次、三次或四次分次劑量投與。

【0165】 化合物通常與針對預期投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習知醫藥實踐相符的適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)摻合來投與。

【0166】 適於投與的劑型(醫藥組合物)可含有每劑量單元約1 mg至約200 mg活性成分。在此等醫藥組合物中，按組合物之總重量計，活性成分將通常以約0.1-95重量%之量存在。

【0167】 用於經口投與之典型膠囊含有式(I)化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)中之至少一者。使混合物穿過60目篩且裝入1號明膠膠囊中。

【0168】 藉由將至少一種式(I)化合物(250 mg)無菌置入小瓶中，無菌冷凍乾燥及密封來製造典型可注射製劑。對於使用，將小瓶之內容物與

2 mL生理鹽水混合以產生可注射製劑。

【0169】 本發明在其範疇內包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含作為活性成分的治療有效量之單獨或與醫藥載劑組合之式(I)化合物中之至少一者。視情況，式(I)化合物可單獨、與其他式(I)化合物組合或與一或多種其他治療劑(例如抗癌劑或其他醫藥學上活性材料)組合使用。

【0170】 無論選擇何種投藥途徑，可以適合之水合形式使用之式(I)化合物及/或本發明之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者已知的習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0171】 可改變本發明醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水準以便獲得一定量之活性成分，該量之活性成分對於特定患者、組合物及投藥模式有效地達成治療反應，而對患者無毒。

【0172】 所選劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括所用之特定式(I)化合物或其酯、鹽或醯胺的活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療之患者的年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史，及醫學技術中熟知之類似因素。

【0173】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地判定及開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於為達成治療效果所需之水準開始醫藥組合物中所用之式(I)化合物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成該效果。

【0174】 一般而言，式(I)化合物之適合日劑量將為係可有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。所述有效劑量將一般視上文所描述之因素而定。一般而言，用於患者之式(I)化合物之經口、靜脈內、腦室內及皮

下劑量將在每天每公斤體重約0.01至約50 mg範圍內。

【0175】 必要時，活性化合物之有效日劑量可以兩次、三次、四次、五次、六次或更多次子劑量投與，此等子劑量視情況以單位劑型在一天內以適當時間間隔單獨投與。在本發明之某些態樣中，給藥為每天投藥一次。

【0176】 雖然式(I)化合物有可能單獨投與，但較佳以醫藥調配物(組合物)形式投與化合物。

【0177】 當與式(I)化合物組合使用時，上述其他治療劑可以例如Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式確定之彼等量使用。在本發明之方法中，所述一或多種其他治療劑可在本發明化合物投與之前、同時或之後投與。

【0178】

製備方法

本發明化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。本發明化合物可使用下述方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。較佳方法包括但不限於以下所描述之方法。本文中所引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

【0179】 本發明化合物可使用此章節中所描述之反應及技術來製備。反應在適於所用試劑及材料且適用於實現轉化之溶劑中進行。另外，在下述合成方法之描述中，應瞭解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者應可容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基必須與所提出之試劑及反應相容。對與反

應條件相容之取代基的所述限制對於熟習此項技術者而言將容易地顯而易見，且於是必須使用替代方法。有時需要作出判斷以修改合成步驟次序或選擇一種特定製程流程而非另一種，從而獲得本發明化合物。亦將認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基的保護基。向經培訓之從業者描述許多替代方案的權威性說明為Greene及Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 第四版, Wiley and Sons, 207)。

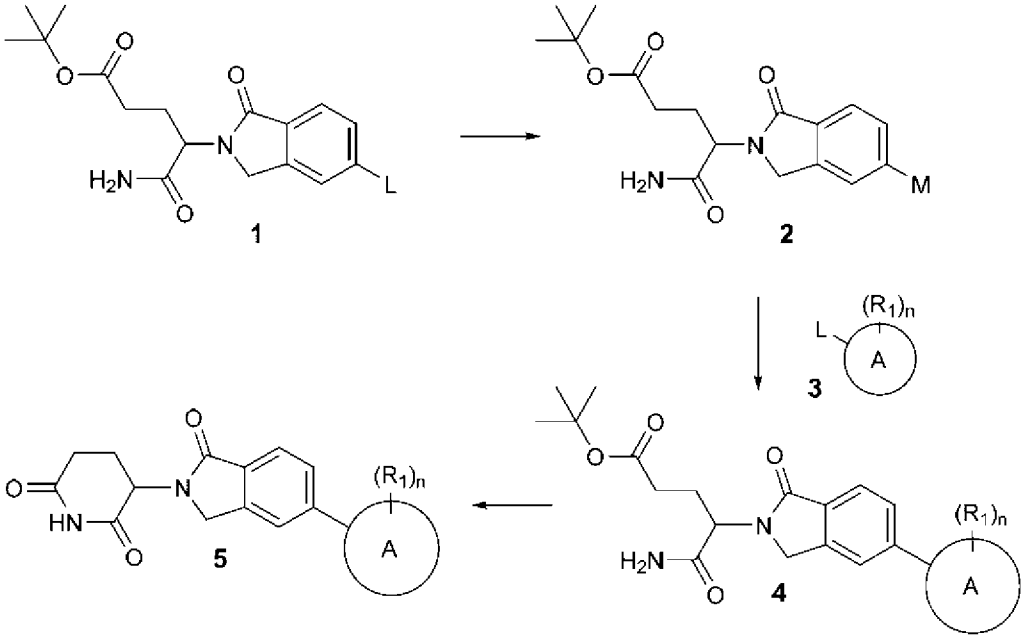
【0180】 式(I)化合物可藉由參考以下流程中所說明的方法來製備。如其中所示，最終產物為結構式與式(I)相同的化合物。應理解，任何式(I)化合物可藉由該等流程、藉由在適當取代下適當選擇試劑來製備。一般熟習此項技術者可容易地選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。起始材料可商購或易於由一般熟習此項技術者製備。化合物之各成分如本文所定義或說明書中別處所定義。

【0181】 本發明中所描述之化合物之一般途徑說明於流程1-5中，其中R_1及A取代基如前定義於本文中或為可轉化成最終取代基的官能基。取代基L為脫離基，諸如鹵離子(較佳I、Br或Cl)或三氟甲磺酸根。取代基M為適合之偶合搭配物，諸如硼酸、硼酸酯或錫烷。取代基R為羧酸保護基，諸如三級丁基、甲基、乙基或苯甲基。如流程1中所示，製備本發明化合物之通用程序涉及以經適合取代之異吲哚啉酮**1**為起始物質。**1**之脫離基L可使用一般熟習此項技術者所熟知之條件或本文所描述之方法轉化為適合偶合搭配物M，得到中間物**2**。M為硼酸或硼酸酯之情況下，**2**可在適合的鹼(例如碳酸銫、磷酸鉀或碳酸氫鈉)存在下，使用適合的鈀催化劑(例如$Pd(PPh_3)_4$或1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))在鈴木-宮浦偶合

反應(Suzuki-Miyaura coupling reaction)中與經適合取代之雜環**3**結合，得到**4**。M為錫烷之情況下，**2**可使用適合催化劑系統(例如$Pd(PPh_3)_4$或雙(三苯基膦)二氯鈀(II)/CuI)在施蒂勒偶合反應(Stille coupling reaction)中與經適合取代之雜環**3**結合，得到**4**。中間物**4**可經由用諸如苯磺酸之質子酸處理而轉化為**5**。或者，在一些情況下，**4**可藉由用鹼(例如K_2CO_3、K_3PO_4或LiHMDS)處理而轉化成**5**。在一些情況下，中間物**4**可在用於製備其之鈴木-宮浦偶合或施蒂勒偶合條件下自發環化成**5**。

【0182】

流程1

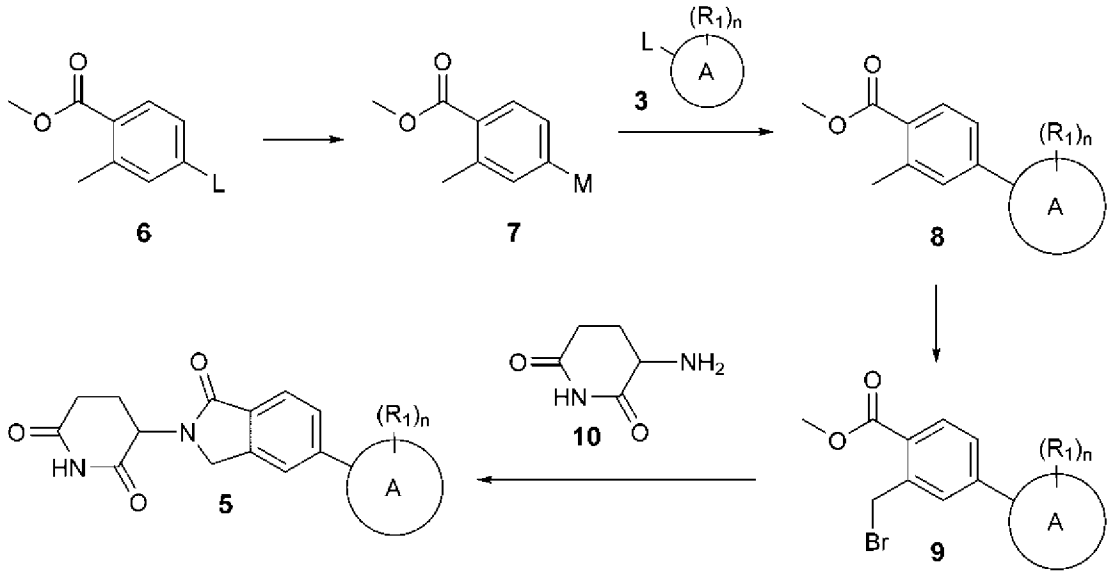


在一些情況下，在合成順序中更早偶合雜環A可為有利的。在所述情況下，**6**之脫離基L可使用一般熟習此項技術者所熟知之條件或本文所描述之方法轉化為適合偶合搭配物M，得到中間物**7**。M為硼酸或硼酸酯之情況下，**7**可在適合的鹼(例如碳酸銫、磷酸鉀或碳酸氫鈉)存在下，使用適合的鈀催化劑(例如$Pd(PPh_3)_4$或1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))在鈴木-宮浦偶合反應中與經適合取代之雜環**3**結合，得到**8**。M為錫烷之

情況下，**7**可使用適合催化劑系統(例如$Pd(PPh_3)_4$或雙(三苯基膦)二氯鈀(II)/CuI)在施蒂勒偶合反應中與經適合取代之雜環**3**結合，得到**8**。苯甲基甲基可在諸如光或AIBN之自由基引發劑存在下經由NBS之作用溴化，得到溴化物**9**。溴化物**9**可與3-胺基哌啶-2,6-二酮(**10**)在鹼(例如二異丙基乙胺或三乙胺)存在下縮合，得到**5**。

【0183】

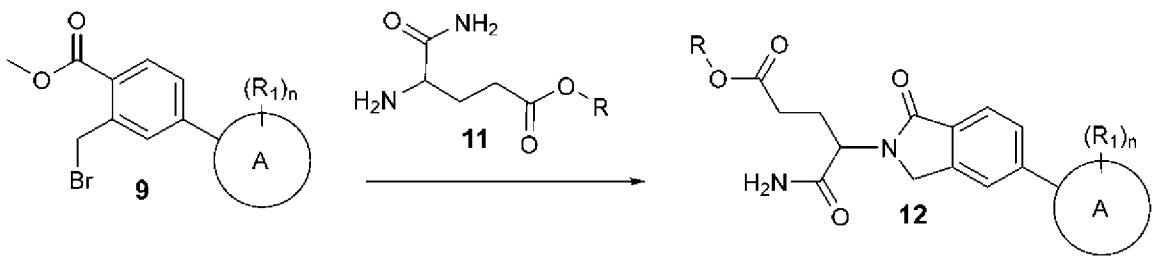
流程2



或者，溴化物**9**可與**11** (其中R=三級丁基、甲基、乙基或苯甲基)在鹼(例如二異丙基乙胺或三乙胺)存在下縮合，得到中間物**12**，如流程3中所示。在R=三級丁基之情況下，中間物**12**可藉由流程1中所描述之方法進一步加工成化合物**5**。

【0184】

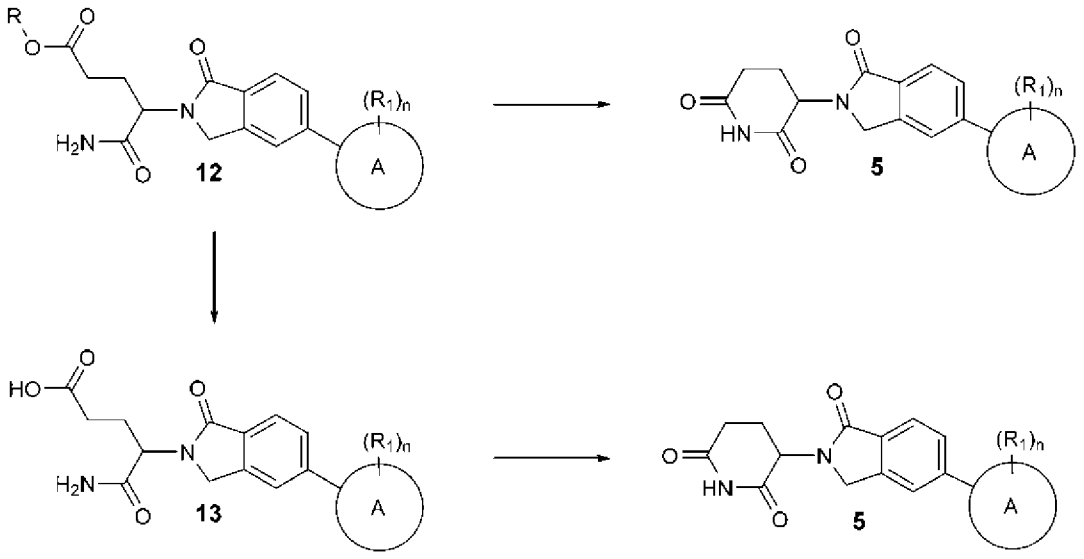
流程3



視中間物**12**中之酸保護基R的特定選擇而定，可能需要不同的條件將其轉化成化合物**5** (流程4)。舉例而言，在R=甲基、乙基或苯甲基之情況下，對於**12**直接轉化為**5**，在適合溶劑(例如四氫呋喃)中使用適合鹼(例如LiHMDS)進行**12**的鹼誘導之環化可為較佳的。在R=三級丁基之情況下，對於**12**直接轉化為**5**，在適合溶劑(例如乙腈)中使用適合酸(例如苯磺酸)進行**12**的酸誘導之環化可為較佳的。在一些情況下，可較佳使用雙步程序，首先使用適合於特定酸保護基R之條件釋放游離羧酸**13**。所述方法為一般熟習有機合成技術者所熟知。舉例而言，在R=三級丁基之情況下，使用適合酸(例如三氟乙酸或鹽酸)之酸水解可為較佳的。在R=甲基、乙基或苯甲基之情況下，使用適合鹼(例如LiOH)之鹼性水解可為較佳的。在其他情況下，其中R=苯甲基，可有利地藉由鈀催化之氫解作用脫除保護基。一旦釋放，**13**之羧酸可藉由亞硫醯氯/二甲基甲醯胺或羰基二咪唑/二甲胺基吡啶之作用針對附掛一級醯胺之分子內攻擊活化，得到**5**。

【0185】

流程4

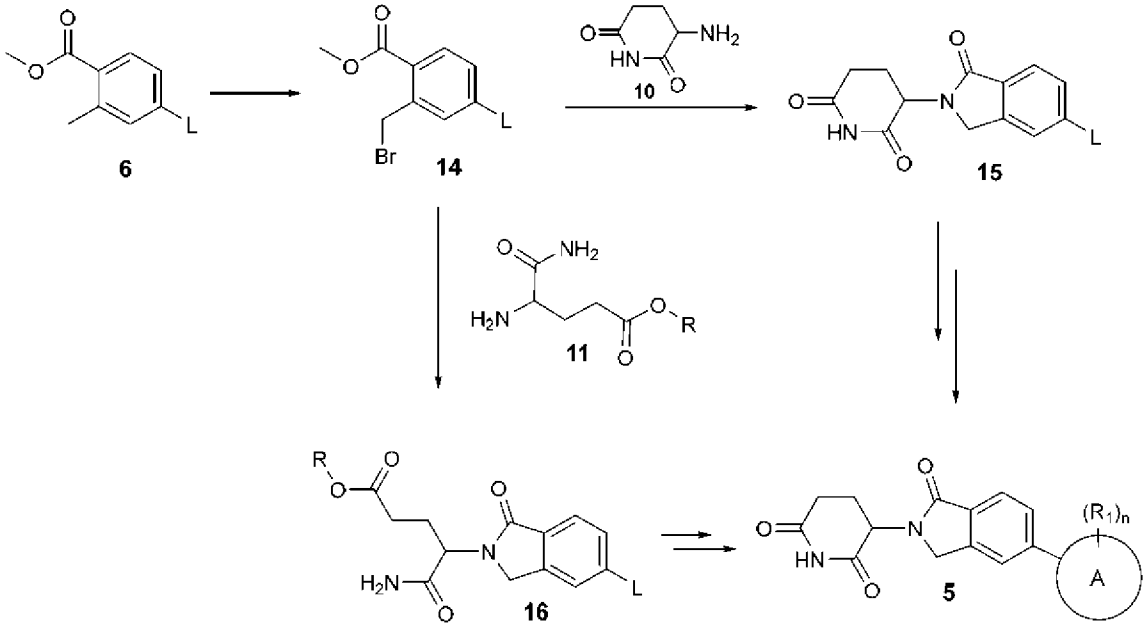


如前述流程中所示，經適合脫離基L取代之異吲哚啉酮為式(I)化合物

之合成中的適用中間物。其可如流程5中所概述製備，其中L為諸如鹵離子之脫離基。首先，中間物**6**之苯甲基甲基可在諸如光或AIBN之自由基引發劑存在下經由NBS之作用溴化，得到溴化物**14**。溴化物**14**可與3-胺基哌啶-2,6-二酮(**10**)在鹼(例如二異丙基乙胺或三乙胺)存在下縮合，得到**15**。在一些情況下，有可能藉由類似於**1**至**4**之轉化的方法(流程1)來將中間物**15**轉化為**5**。在其他情況下，可較佳的為使溴化物**14**與中間物**11**縮合，得到**16**。中間物**16**可藉由與流程1及流程4中所述類似之方法轉化成**5**。

【0186】

流程5



【0187】

實例

以下實例說明本發明之特定實施例且並不限制本發明之範疇。除非另外規定，否則化學縮寫及符號以及科學縮寫及符號具有其常見及慣用含義。本申請案中之實例及別處所用之其他縮寫如上文所定義。通用中間物一般適用於製備超過一種實例。實例之化合物藉由製備其之實例及步驟標

識(例如「1-A」表示實例1步驟A)，或僅藉由化合物為實例之標題化合物的實例標識(例如「1」表示實例1之標題化合物)。在一些情況下，描述中間物或實例之替代性製備。通常，熟習合成技術之化學工作人員可以基於一或多種考慮因素設計可為合乎需要的替代製備，該等考慮因素諸如較短反應時間、較不昂貴的起始材料、容易操作或分離、提高之產率、易於催化、避免有毒試劑、特殊儀器之可及性，及減少線性步驟數目等。描述替代製備之目的為進一步實現本發明實例之製備。在一些情況下，所述實例及申請專利範圍中之一些官能基可經此項技術中已知之熟知生物電子等排替代置換，例如用四唑或磷酸酯部分置換羧酸基。

【0188】

縮寫

AcOH	乙酸
ACN	乙腈
AIBN	2,2-偶氮二異丁腈
BuLi	正丁基鋰
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMPU	*N*,*N*'-二甲基丙烯脲
DMSO	二甲亞碸
dppf	雙(二苯膦基)二茂鐵
EtOH	乙醇

EtOAc	乙酸乙酯
Hex	己烷
HPLC	高效液相層析
許尼希氏鹼(Hunig's base)	*N*,*N*-二異丙基乙胺
LDA	二異丙胺鋰
LiHMDS	雙(三甲矽)醯胺化鋰
m-CPBA	3-氯過苯甲酸
MeCN	乙腈
min	分鐘
mL	毫升
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
$PdCl_2(dppf)_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$PdCl_2(dtbpf)$	[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd_2(dba)_3$	參-(二苯亞甲基丙酮)二鈀
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯膦)鈀
$PhSO_3H$	苯磺酸
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TPGS	D-α-生育酚聚乙二醇丁二酸酯
XantPhos	4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈀(II)

【0189】

HPLC條件：

分析型HPLC方法1：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0190】分析型HPLC方法2：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0191】製備型HPLC方法1：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在15% B下保持0分鐘，15-50% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0192】製備型HPLC方法2：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-40% B歷時24分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0193】製備型HPLC方法3：XBridge C18，200 mm×19 mm，5

μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持5分鐘，0-25% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0194】 製備型HPLC方法4：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持3分鐘，0-35% B歷時30分鐘，隨後在100% B下保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0195】 材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-40% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0196】 製備型HPLC方法5：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在4% B下保持0分鐘，4-44% B歷時23分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0197】 材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10

mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在26% B下保持0分鐘，26-66% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0198】製備型HPLC方法6：Phenomenex Luna Axi C18，100 mm×30 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在20% B下保持2分鐘，20-100% B歷時11分鐘，隨後在100% B下保持2分鐘；流動速率：25 mL/min；藉由UV信號觸發溶離份收集。

【0199】製備型HPLC方法7：Phenomenex Luna Axi C18，100 mm×30 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在7% B下保持2分鐘，7-100% B歷時10分鐘，隨後在100% B下保持3分鐘；流動速率：30 mL/min；藉由UV信號觸發溶離份收集。

【0200】製備型HPLC方法8：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在5% B下保持0分鐘，5-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

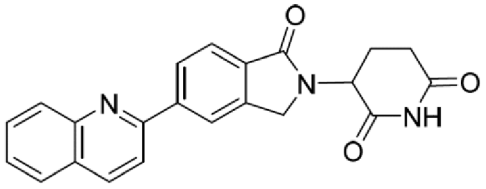
【0201】製備型HPLC方法9：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-30% B歷時23分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0202】 製備型HPLC方法10：Phenomenex Luna Axi C18，100 mm×30 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在40% B下保持3分鐘，40-100% B歷時4.5分鐘，隨後在100% B下保持3分鐘；流動速率：30 mL/min；藉由UV信號觸發溶離份收集。

【0203】

實例1

3-(1-側氧基-5-(喹啉-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(1)

製備物1A：(*S*)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在0℃下向(*S*)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯鹽酸鹽(14.46 g，60.6 mmol)於乙腈(231 mL)中之懸浮液中添加DIEA (20.2 mL，115 mmol)。在攪拌15分鐘之後，反應混合物用呈若干份固體的4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(22 g，57.7 mmol)經5分鐘處理。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且隨後在室溫下攪拌隔夜。反應混合物在油浴中在回流冷凝器下升溫至60℃且保持在該溫度下隔夜。反應混合物在攪拌下冷卻至室溫。冷卻至室溫後，形成沈澱物。將燒瓶在攪拌下置於0℃浴中。在30分鐘之後，藉由過濾收集固體，用最少冷乙腈沖洗，且風乾，得到呈白色固體狀之20.13 g (88%產率)。對掌性分析型HPLC分析指示材料>98% ee。MS (ES): m/z = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.71 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.91 (dd, *J*=8.7,

6.3 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 2.47-2.10 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0204】

製備物1B：(*S*)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯

向乾燥燒瓶中饋入製備物1A (10.0 g，25.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼啉) (7.67 g，30.2 mmol)及乙酸鉀(7.41 g，76 mmol)，且用氮氣吹掃。將固體懸浮於二噁烷(100 mL)中且在攪拌下用氮氣流脫氣5分鐘。反應混合物用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.737 g，1.007 mmol)處理，脫氣5分鐘，密封且加熱至60℃持續18小時。反應混合物用EtOAc稀釋，經由矽藻土塞過濾且用額外EtOAc沖洗。濃縮濾液，且藉由220公克矽膠管柱藉由ISCO (0%→20% B/DCM，其中B= 15% EtOH/EtOAc+0.1% TEA)純化，得到9.9 g (89%產率)呈白色固體狀之製備物1B。MS (ES): m/z = 445.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.90 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 2.48-2.13 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 12H)。

【0205】

實例1：3-(1-側氧基-5-(喹啉-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

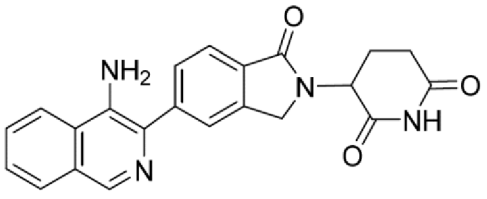
向小瓶中饋入製備物1B (30 mg，0.068 mmol)及2-氯喹啉(16.57 mg，0.101 mmol)，且用氮氣吹掃。將固體懸浮於二噁烷(540 μL)中，用碳酸銫(2 M水溶液，101 μL，0.203 mmol)處理且在攪拌下用氮氣流脫氣5分鐘。反應混合物用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (4.94 mg，

6.75 μmol)處理，脫氣5分鐘，密封且在90℃下加熱隔夜。反應混合物用矽藻土處理，用EtOAc稀釋，過濾且濃縮。將反應混合物分成兩個等份分進內襯有鐵氟龍之螺旋蓋小瓶中。向此等小瓶中之一者中添加乙腈(0.3 mL)及苯磺酸(10.7 mg，0.068 mmol)。將反應小瓶密封且置於預加熱之90℃浴中且保持在該溫度下1.25小時。反應混合物在氮氣流下濃縮，用DMF稀釋至2 mL，且藉由製備型HPLC方法1純化，得到7.1 mg實例1(28%產率)。光學純度未測定。MS (ES): m/z = 372.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.58-8.49 (m, 2H), 8.44 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 5.17 (br dd, J=13.2, 4.5 Hz, 1H), 4.68-4.42 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)。

【0206】

實例2

3-(5-(4-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(2)

向小瓶中添加製備物1B (20.9 mg，0.047 mmol)、3-溴異喹啉-4-胺(10 mg，0.045 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$ (3.28 mg，4.48 μmol)，隨後添加二噁烷(0.5 mL)。向其中添加碳酸銫(2M水性溶液，67 μL，0.134 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在140℃下經由微波加熱15分鐘。冷卻後，反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$

乾燥且濃縮。向其中添加1 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)。密封小瓶且經由微波在140℃下加熱8分鐘。反應混合物用1 mL DMSO稀釋且藉由製備型HPLC方法2純化，得到8.8 mg (49%產率)實例2。光學純度未測定。MS (ES): m/z = 387.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00-7.83 (m, 4H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.17 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.61-4.41 (m, 2H), 2.93 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 2.64 (br d, J=15.7 Hz, 1H), 2.46 (br dd, J=13.6, 4.1 Hz, 1H), 2.06 (br dd, J=10.4, 5.2 Hz, 1H)。

【0207】

實例3-45

表1中之化合物係根據針對實例2所描述之程序，使用適當芳基溴或芳基氯來製備：

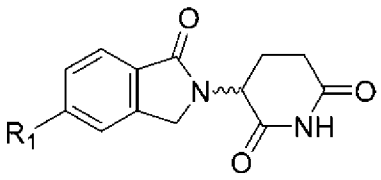
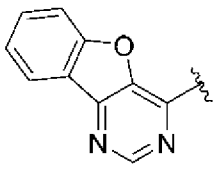
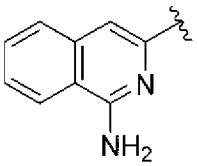
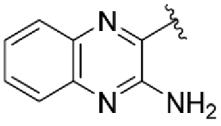
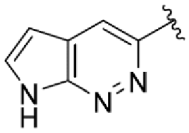
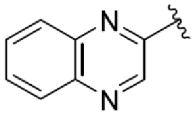
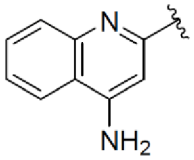
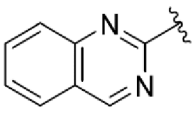
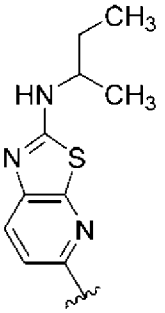
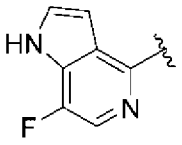
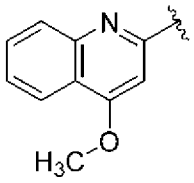
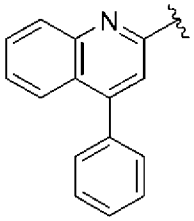
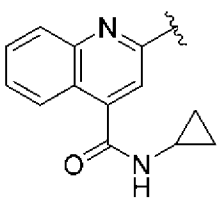
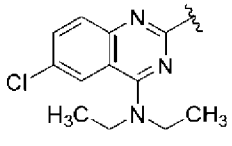
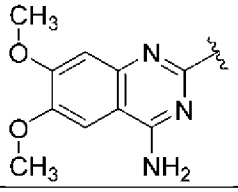
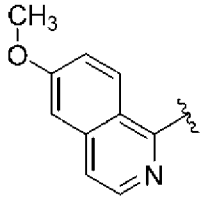
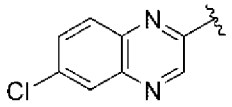
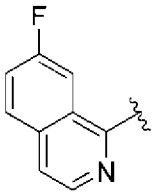
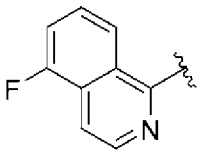
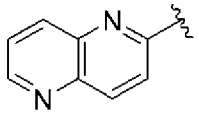


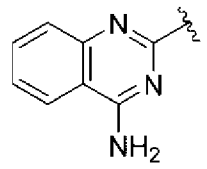
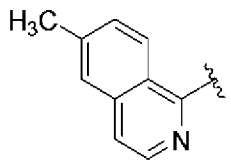
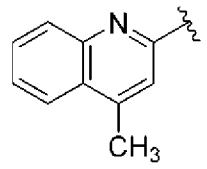
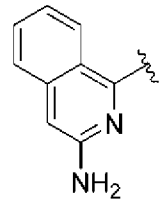
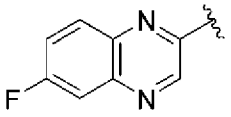
表1

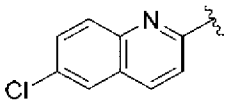
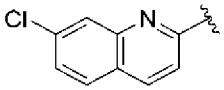
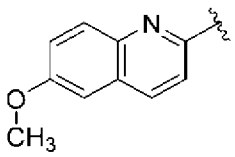
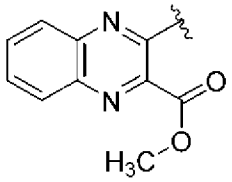
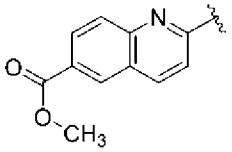
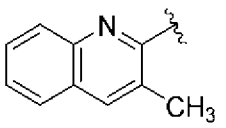
實例編號	R_1	HPLC[a] T_{Ret} (分鐘)	LC/MS (M+H)	NMR
3		1.38	413.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.03 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.89 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.47 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H)
4		0.86	387.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.88-8.36 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 5.18 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.51-

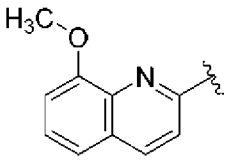
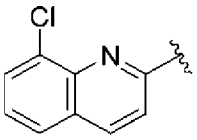
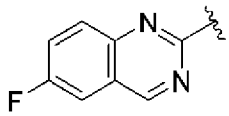
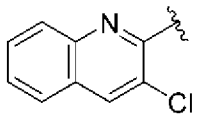
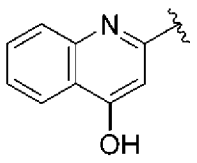
				4.44 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=15.8, 1.9 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
5		1.06	388.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.61 (d, J=3.3 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.69 (br s, 2H), 5.18 (br dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
6		0.62	362.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.59 (br s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.66 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=13.4, 4.6 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
7		1.32	373.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=15.4, 8.0 Hz, 2H), 7.99-7.86 (m, 3H), 5.16 (br dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.9 Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)
8		0.78	387.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 7.88 (dd, J=12.9, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.12 (br dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.65 (br dd, J=18.1, 1.4 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
9		1.34	373.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.10 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)

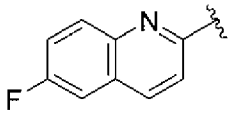
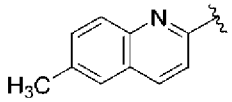
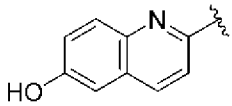
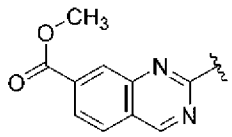
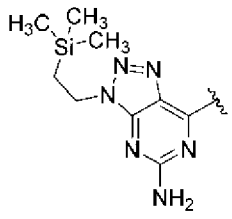
10		1.33	450.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.42 (qd, J=13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.57 (br dd, J=12.2, 6.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H)
11		0.61	379.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.14 (br s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.15 (br dd, J=12.9, 2.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.91 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=16.7 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
12		1.05	402.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
13		1.68	448.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 6H), 5.16 (br dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 2.92 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 2.63 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)
14		1.17	455.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.96 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 3H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.86 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.69 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.65 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45 (br dd, J=13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (br dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H), 0.80 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H)

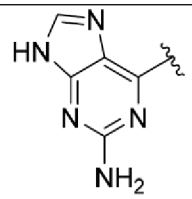
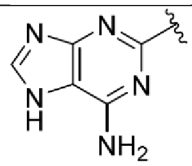
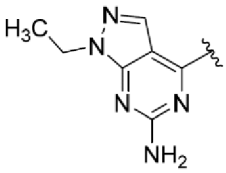
15		1.49	478.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.83 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.14 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 6H)
16		0.99	448.3	NA
17		0.84	402.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.53 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, J=14.2, 6.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45 (br dd, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
18		1.57	407.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 8.00-7.91 (m, 2H), 5.15 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
19		0.89	390.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
20		1.16	390.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.11-10.98 (m, 1H), 8.73 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.82 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 5.17 (br dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.7 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
21		1.06	373.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.02 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.61-8.40 (m, 5H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.2, 3.7

				Hz, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.62 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.08 (br dd, J=13.1, 6.4 Hz, 1H)
22		0.65	388.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.68-8.59 (m, 2H), 8.27 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
23		1.05	386.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.99-7.87 (m, 4H), 7.85 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.55 (br s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H)
24		1.20	386.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
25		1.03	387.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 7.88 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (br dd, J=15.1, 8.1 Hz, 2H), 7.62 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.38-6.95 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.16 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
26		1.45	391.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (br dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.84 (td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)

27		1.69	406.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.53-8.44 (m, 2H), 8.39 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.47 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H)
28		1.65	406.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.64 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
29		1.29	402.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 5.17 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=16.2, 1.5 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
30		1.35	445.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.83 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 5.15 (br dd, J=13.3, 2.3 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H)
31		1.52	430.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.76-8.68 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H)
32		1.07	386.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.62 (br

				t, J=7.2 Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H)
33		1.35	402.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.53-8.41 (m, 3H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.17 (br dd, J=13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.2 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
34		1.64	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.63-8.46 (m, 3H), 8.34 (br dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.01 (br dd, J=9.5, 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.0 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
35		1.52	391.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
36		1.62	406.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.70 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H)
37		1.13	388.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.98 (br s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.12 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)

38		1.42	390.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.42 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (br dd, J=9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (td, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)
39		1.12	386.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.12 (br dd, J=13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.06 (br dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H)
40		0.72	388.2	1^{1}H H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
41		1.43	431.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.23 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
42		1.73	479.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (br s, 2H), 5.14 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

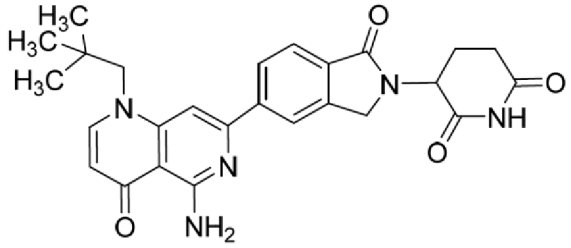
43		0.57	378.2	NA
44		0.92	378.1	NA
45		1.11	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.13 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.0 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。NA=不可用。

【0208】

實例46

3-{5-[5-胺基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



(46)

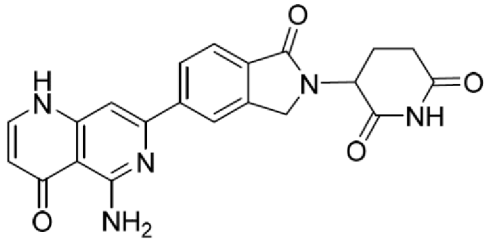
向小瓶中饋入製備物1B (25 mg，0.056 mmol)及苯磺酸溶液(2 M乙腈溶液，0.268 mL，0.536 mmol)。密封小瓶且經由微波在125℃下加熱7分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥。向其中添加5-胺基-7-氯-1-新戊基-1,6-啶啶-4(1H)-酮(14.24 mg，0.054 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.19 mg，5.36 μmol)及K_2CO_3 (89 mg，0.643 mmol)，隨後添加DMF (1 mL)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在150℃下經由微波加熱15分鐘。反應

混合物用0.8 mL DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC方法2純化，得到5.9 mg (22%產率)實例46。MS (ES): m/z = 474.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=9.6, 8.1 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 0.97 (s, 9H)。

【0209】

實例47

3-[5-(5-胺基-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-啶啶-7-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(47)

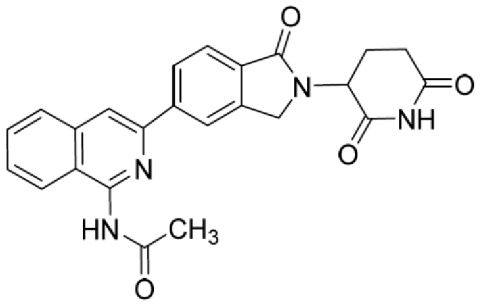
向小瓶中饋入製備物1B (25 mg，0.056 mmol)及苯磺酸溶液(2 M乙腈溶液，0.281 mL，0.563 mmol)。密封小瓶且經由微波在125℃下加熱7分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥。向其中添加5-胺基-7-氯-1,6-啶啶-4(1H)-酮(11.01 mg，0.056 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.50 mg，5.63 μmol)及K_2CO_3 (93 mg，0.675 mmol)，隨後添加DMF (1 mL)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在150℃下經由微波加熱15分鐘。反應混合物用0.8 mL DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC方法3純化，得到2.5 mg (11%產率)實例47。MS (ES): m/z = 403.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.90-

7.79 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.15 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H)。

【0210】

實例48

N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}乙醯胺



(48)

製備物48A：*N*-(3-氯異喹啉-1-基)乙醯胺

向10 mL小瓶中添加3-氯異喹啉-1-胺(30 mg，0.168 mmol)、5 mL DCM及乙醯氯(65.9 mg，0.840 mmol)，隨後添加許尼希氏鹼(0.044 mL，0.252 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加甲醇(1 mL)淬滅反應物且濃縮反應物。粗產物未經純化即使用。MS (ES)：m/z = 221.0 $[M+H]^+$。

【0211】

製備物48B：*N*-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}乙醯胺

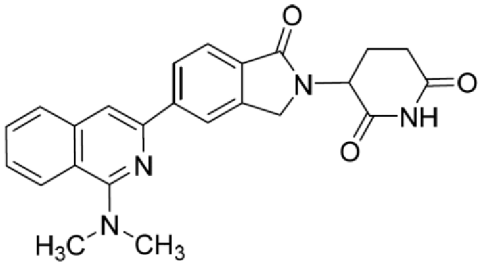
向小瓶中饋入製備物48A (21.85 mg，0.099 mmol)、製備物1B (44 mg，0.099 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (11.44 mg，9.90 μmol)及二噁烷(1 mL)。

向其中添加$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.594 mL，0.297 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在150℃下經由微波加熱15分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥，且添加2 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)。密封小瓶且經由微波在130℃下加熱7分鐘。移除溶劑且將殘餘物溶解於2 mL DMSO中。過濾所得混合物且藉由製備型HPLC方法4純化，得到4.8 mg (11%產率)實例48。MS (ES): m/z = 430.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=16.5, 2.7 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

【0212】

實例49

3-{5-[1-(二甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



(49)

製備物49A：3-氯-*N*,*N*-二甲基異喹啉-1-胺

向小瓶中饋入3-氯異喹啉-1-胺(25 mg，0.140 mmol)、THF (2 mL)及碘甲烷(49.7 mg，0.350 mmol)，隨後饋入NaH (56.0 mg，1.400 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加甲醇(1 mL)淬滅反應

物且將反應混合物濃縮至乾燥。粗製備物49A (39 mg，定量)未經純化即使用。

MS (ES)：m/z = 207.1 $[M+H]^+$。

【0213】

實例49：

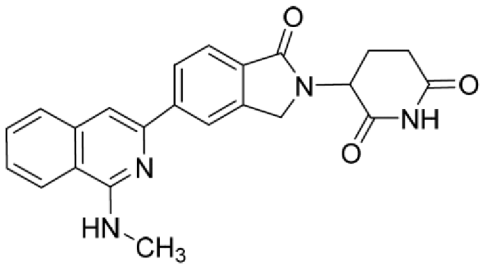
向小瓶中添加製備物49A (20.5 mg，0.099 mmol)、(*S*)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(55.1 mg，0.124 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (11.46 mg，9.92 μmol)及二噁烷(1 mL)，隨後添加$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.595 mL，0.298 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在140℃下經由微波加熱10分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥，用2 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)處理，且經由微波在130℃下加熱7分鐘。移除溶劑且將殘餘物溶解於2 mL DMSO中，過濾，且藉由製備型HPLC方法5純化，得到15.4 mg (38%產率)實例49。MS (ES): m/z = 415.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.44 (qd, J=13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

【0214】

實例50

3-{5-[1-(甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌

啶-2,6-二酮



(50)

製備物50A：3-氯-*N*-甲基異喹啉-1-胺

向小瓶中饋入3-氯異喹啉-1-胺(60 mg，0.336 mmol)、THF (2 mL)及碘甲烷(52.4 mg，0.370 mmol)，隨後饋入NaH (67.2 mg，1.680 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加甲醇(1 mL)淬滅反應物且將反應混合物濃縮至乾燥。材料藉由製備型HPLC方法6純化，得到23 mg (36%產率)製備物50A。MS (ES)：m/z = 193.1 $[M+H]^+$。

【0215】

實例50：

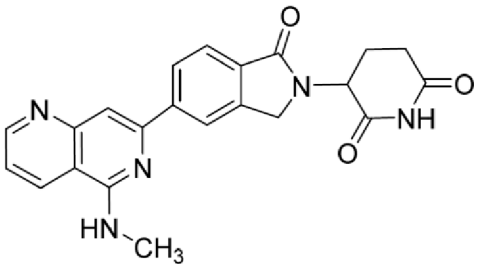
此化合物根據用於製備3-{5-[1-(二甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮之通用方法使用製備物50A製備。MS (ES): m/z = 401.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.22 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.52 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.13 (br d, J=2.5 Hz, 3H), 2.93 (br dd, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)。

【0216】

實例51

3-{5-[5-(甲基胺基)-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}

哌啶-2,6-二酮



(51)

製備物51A：7-氯-*N*-甲基-1,6-萘啶-5-胺

向小瓶中饋入5,7-二氯-1,6-萘啶(250 mg，1.256 mmol)及甲胺(40%水溶液，2 mL)。將小瓶密封且在40℃下加熱隔夜。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由製備型HPLC方法7純化，得到121 mg (50%產率)製備物51A。MS (ES): m/z = 194.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (dd, *J*=4.2, 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.28 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.96 (d, *J*=4.5 Hz, 3H)。

【0217】

實例51：3-{5-[5-(甲基胺基)-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮

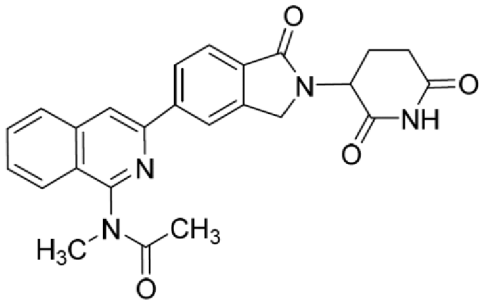
向小瓶中饋入製備物1B (40 mg，0.090 mmol)、製備物51A (14.53 mg，0.075 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8.67 mg，7.50 μmol)及二噁烷(0.5 mL)，隨後饋入$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.450 mL，0.225 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在130℃下經由微波加熱15分鐘。用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於1 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)中且經由微波在130℃下加熱10分鐘。移除溶劑且將殘餘物溶解於2 mL DMSO中，過濾，且藉由製備型HPLC方法8純化，得到9.0 mg (30%產率)實例51。MS

(ES): m/z = 402.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.00-8.94 (m, 1H), 8.68 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.14 (br s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

【0218】

實例52

N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}-N-甲基乙醯胺



(51)

製備物52A：*N*-(3-氯異喹啉-1-基)-*N*-甲基乙醯胺

向小瓶中饋入3-氯-*N*-甲基異喹啉-1-胺(13 mg，0.067 mmol)、DCM (5 mL)及乙酸酐(344 mg，3.37 mmol)，隨後饋入許尼希氏鹼(0.018 mL，0.101 mmol)。在80℃下加熱反應混合物1小時。濃縮反應混合物且粗製備物52A未經純化即使用。

【0219】

實例52：*N*-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}-N-甲基乙醯胺

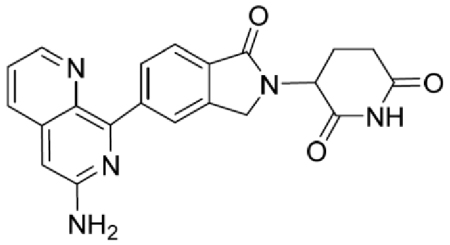
向小瓶中饋入製備物1B (35 mg，0.079 mmol)、製備物52A (12.0

mg，0.051 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (7.59 mg，6.56 μmol)及二噁烷(0.5 mL)，隨後饋入$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.394 mL，0.197 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在130℃下經由微波加熱15分鐘。用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物溶解於1 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)中。反應混合物在130℃下經由微波加熱10分鐘，隨後在155℃下加熱15分鐘。濃縮反應混合物，溶解於2 mL DMSO中，過濾，且藉由製備型HPLC方法8純化，得到6.5 mg (22%產率)實例52。MS (ES): m/z = 442.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10-10.99 (m, 1H), 8.68 (br d, J=0.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.20 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.47 (br s, 3H), 2.93 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.76 (br s, 3H)。

【0220】

實例53

3-[5-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(53)

製備物53A：8-溴-1,7-萘啶-6-胺

向小瓶中饋入乙酸(0.1 mL)及溴化氫(30%乙酸溶液，170 mg，0.629

mmol)且冷卻至0℃。向其中添加3-(氰基甲基)2-氰基吡啶(30 mg，0.210 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘，升溫至室溫，且再攪拌1小時。反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋且藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。分離各層且濃縮有機層，得到33 mg (70%產率)製備物53A。MS (ES): m/z = 224.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.26-6.83 (br, 2H), 6.61 (s, 1H)。

【0221】

實例53：3-[5-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

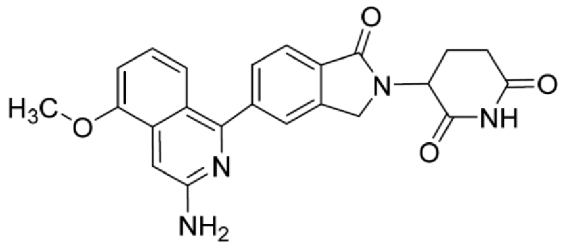
向小瓶中饋入製備物1B (44.1 mg，0.099 mmol)、製備物53A (18.5 mg，0.083 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9.56 mg，8.27 μmol)及二噁烷(0.5 mL)，隨後饋入$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.496 mL，0.248 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在130℃下經由微波加熱15分鐘。用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物溶解於1 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)中，且經由微波在130℃下加熱15分鐘。濃縮反應混合物，溶解於2 mL DMSO中，過濾，且藉由製備型HPLC方法9純化，得到12.2 mg (38%產率)實例53。MS (ES): m/z = 388.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.57 (dd, J=3.9, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 3.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.17 (dd, J=13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.68-2.59 (m,

1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)。

【0222】

實例54

3-[5-(3-胺基-5-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(54)

製備物54A：1-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基苯

向小瓶中饋入1-溴-3-甲氧基-2-甲基苯(800 mg，3.98 mmol)、*N*-溴丁二醯亞胺(744 mg，4.18 mmol)及CCl_4 (10 mL)，隨後饋入AIBN (16.33 mg，0.099 mmol)。將小瓶密封且在75℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫。藉由用移液管移出液體且在真空下移除痕量溶劑來分離沈澱物，得到被丁二醯亞胺污染的產物。粗製備物54A未經純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 0.04-0.03 (m, 1H)。

【0223】

製備物54B：2-(2-溴-6-甲氧基苯基)乙腈

向小瓶中饋入製備物54A (1150 mg，4.11 mmol)、氰化鉀(401 mg，6.16 mmol)及EtOH (10 mL)，隨後饋入水(3 mL)。反應混合物在75℃下攪拌1小時。用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅反應物且反應混合物用EtOAc稀釋。分離有機層，濃縮，且藉由ISCO使用40公克管柱且用1-35% EtOAc/Hex溶離來純化，得到799 mg (86%產率)製備物54B。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 6.89 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H)。

【0224】

製備物54C：2-(氰基甲基)-3-甲氧基苯甲腈

向小瓶中饋入製備物54B (250 mg，1.106 mmol)、二氰基鋅(78 mg，0.664 mmol)、Xantphos (19.20 mg，0.033 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (30.4 mg，0.033 mmol)，隨後饋入DMF (5 mL)。將空氣置換為氮氣且在130℃下加熱反應混合物1小時。冷卻後，用LiCl水溶液淬滅反應物。反應混合物用EtOAc稀釋。分離有機層，濃縮且藉由製備型HPLC方法10純化，得到115 mg (60%產率)製備物54C。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 2H)。

【0225】

製備物54D：1-溴-5-甲氧基異喹啉-3-胺

向小瓶中饋入乙酸(0.2 mL)及溴化氫(30%乙酸溶液，329 mg，1.22 mmol)且冷卻至0℃。向其中添加製備物54C (35 mg，0.203 mmol)。將小瓶密封且在0℃下攪拌10分鐘。移除冰浴且反應混合物再攪拌1小時。用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物。藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅反應物。分離有機層且濃縮，得到48 mg (84%產率)製備物54D。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

【0226】

實例54：3-[5-(3-胺基-5-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲

哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

向小瓶中饋入製備物1B (39.5 mg，0.089 mmol)、製備物54D (18 mg，0.071 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8.22 mg，7.11 μmol)及二噁烷(0.5 mL)，隨後饋入$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.427 mL，0.213 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在130℃下經由微波加熱15分鐘。用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物且分離各層。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物溶解於2 mL苯磺酸溶液(0.72公克於20 mL ACN中)中，且經由微波在130℃下加熱15分鐘。移除溶劑且將殘餘物溶解於2 mL DMSO中，過濾，且藉由製備型HPLC方法8純化，得到5.1 mg (17%產率)實例54。MS (ES): m/z = 417.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.65 (br dd, J=16.3, 2.0 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)。

【0227】

實例55-67

表2中之化合物係根據針對實例54所描述之程序(步驟5)，使用適當芳基溴或芳基氯來製備：

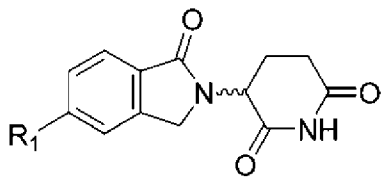
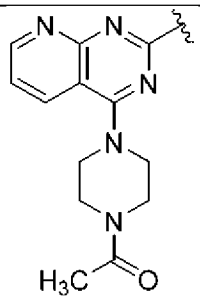
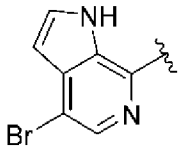
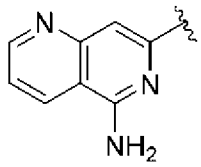
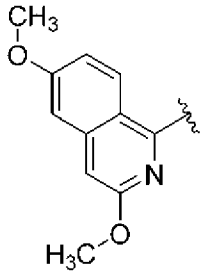
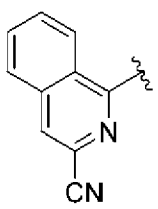
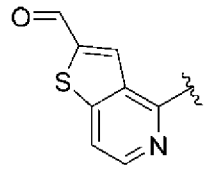
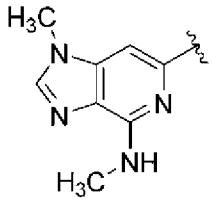
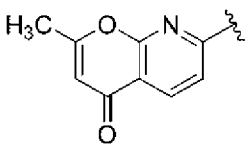
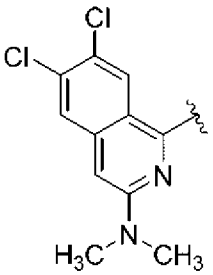
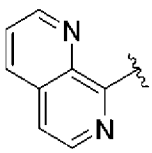
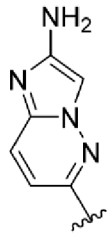
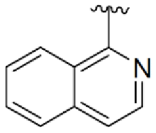
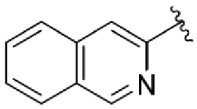
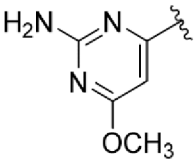
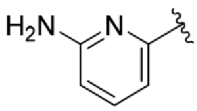


表3

實例編號	R_1	HPLC[a] T_{Ret} (分鐘)	LC/MS (M+H)	NMR
55		0.92	499.8	NA
56		1.03	439.8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=15.6, 2.4 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)
57		0.91	387.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.96 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.16 (dd, J=13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H)
58		1.48	432.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.45 (br dd, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
59		1.44	397.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.9

				Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)
60		1.08	406.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H)
61		0.91	405.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
62		1.16	403.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H)
63		2.25	484.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.62 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
64		0.91	373.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 9.09 (dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H),

				2.07 (td, J=5.2, 2.9 Hz, 1H)
65		0.92	377.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.07-10.99 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.44 (td, J=13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H)
66		1.02	372.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.68 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.65 (dt, J=15.3, 1.9 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H)
67		1.15	372.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 5.17 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
68		0.93	368.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.05 (br dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H)
69		0.57	337.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。NA=不可用。

【0228】

實例70-76

表3中之化合物係根據針對實例2所描述之程序，使用適當芳基溴或芳基氯來製備：

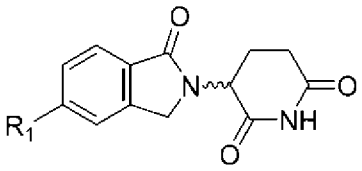
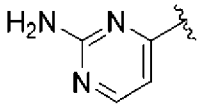
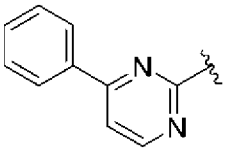
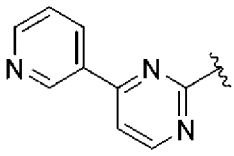
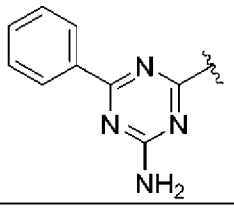
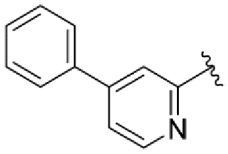
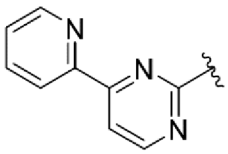
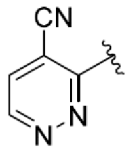


表4

實例編號	R_1	HPLC[a] T_{Ret} (分鐘)	LC/MS (M+H)	NMR
70		0.56	338.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H)
71		1.58	399.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.00 (br d, J=5.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.41-8.31 (m, 2H), 8.06 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=2.9 Hz, 3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 2.44 (qd, J=13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
72		0.75	400.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.82-8.75 (m, 2H), 8.72 (br dd, J=11.7, 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
73		1.39	415.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.66-7.53 (m, 3H), 5.16 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H),

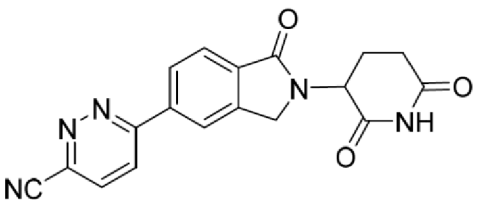
				4.67-4.57 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H)
74		1.07	398.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.76 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36-8.26 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.44 (br dd, J=12.7, 4.0 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
75		1.20	400.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.77 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 8.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.08 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.2, 4.7 Hz, 1H), 5.09 (br dd, J=13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.66 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
76		0.66	348.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.66-9.51 (m, 1H), 8.44-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.90 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。

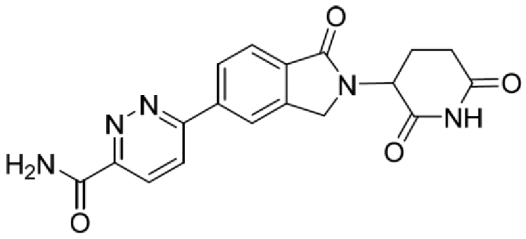
【0229】

實例77及實例78

6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噠呾-3-甲腈(77)及6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噠呾-3-甲醯胺(78)



(77)



(78)

標題化合物係根據針對實例2所描述之通用程序使用6-氯噠呾-3-甲腈

製備。兩種產物均藉由製備型HPLC自反應混合物分離。

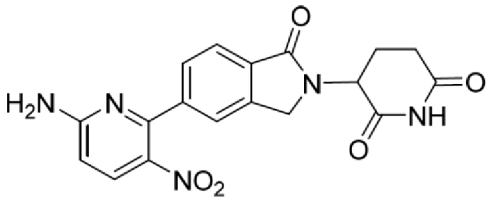
【0230】 實例77：MS (ES): m/z = 348.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.10 (br dd, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)。

【0231】 實例78：MS (ES): m/z = 366.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.48 (dt, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.27 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.3 Hz, 1H), 2.44 (br dd, J=13.9, 4.1 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)。

【0232】

實例79

3-[5-(6-胺基-3-硝基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(79)

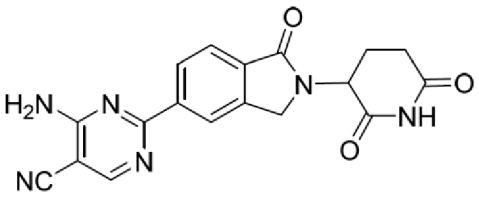
向小瓶中饋入製備物1B (25 mg，0.056 mmol)、6-氯-5-硝基吡啶-2-胺(9.30 mg，0.054 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$ (3.92 mg，5.36 μmol)。用氮氣吹掃小瓶。向其中添加二噁烷(1 mL)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液，0.214 mL，0.107 mmol)。密封小瓶，用氮氣吹掃且經由微波在125℃下加熱11

分鐘。冷卻反應混合物，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於1 mL苯磺酸之乙腈溶液(0.72公克於20 mL ACN中)中，且在120℃下微波處理7分鐘。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4.3 mg (21%產率)實例79。MS (ES): m/z = 382.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (br s, 2H), 6.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.41 (td, J=13.1, 8.5 Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

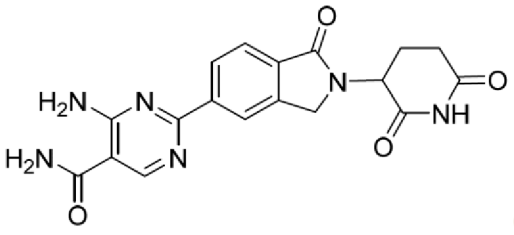
【0233】

實例80及81

4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲腈(80)及4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺(81)



(80)



(81)

標題化合物係根據針對實例79所描述之通用程序使用4-胺基-2-氯嘧啶-5-甲腈製備。兩種產物均藉由製備型HPLC自反應混合物分離。

實例80：MS (ES): m/z = 363.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.14-7.90 (m, 2H), 7.86 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.08 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 2.93-2.82

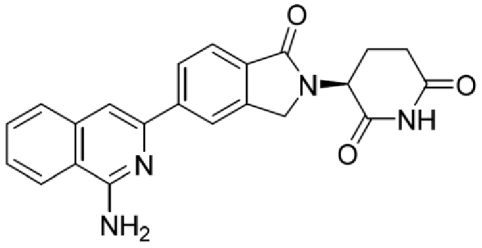
(m, 1H), 2.63 (br dd, J=14.8, 2.3 Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.04 (br dd, J=12.1, 5.6 Hz, 1H)。

實例81：MS (ES): m/z = 381.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.57 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

【0234】

實例82

(3S)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(82)

製備物82A：(S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

向(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯鹽酸鹽(4.16 g，17.43 mmol)於乙腈(54.1 mL)中之懸浮液中添加DIEA (6.09 mL，34.9 mmol)。在攪拌5分鐘之後，反應混合物用呈小份固體之4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(5.78 g，15.16 mmol)處理。在室溫下攪拌1小時之後，使反應混合物於油浴中在回流冷凝器下升溫至70℃隔夜。LCMS指示徹底地完全轉化為產物。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用1 M HCl (2×)，隨後1.5 M K_2HPO_4 (2×)，隨後鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘

物藉由管柱層析(50至100% EtOAc/Hex)純化，得到製備物82A (82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.76-7.71 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.91 (dd, *J*=8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 2.47-2.10 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0235】

製備物82B：(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯

向乾燥250 mL圓底燒瓶中饋入(S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(9.07 g，22.83 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼喃) (6.96 g，27.4 mmol)及乙酸鉀(6.72 g，68.5 mmol)，且用氮氣吹掃。將固體懸浮於二噁烷(90 mL)中且在攪拌下用氮氣流脫氣5分鐘。反應混合物用Pd(dppf)Cl_2 (0.668 g，0.913 mmol)處理，脫氣5分鐘，密封且在氮氣下加熱至60℃持續18小時。LCMS展示徹底地完全轉化(LCMS展示酯及酸兩者)。反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。濃縮濾液且藉由220公克矽膠管柱藉由ISCO (0-20% B/DCM，其中B= 15% EtOH/EtOAc+0.1% TEA)純化，得到呈灰白色固體狀之製備物82B (7.7 g，17.33 mmol，76%產率)。^{1}H NMR與產物一致。

【0236】

製備物82C：(S)-5-胺基-4-(5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

向100 mL圓底燒瓶中添加製備物82B (7.47 g，16.81 mmol)、3-溴異喹啉-1-胺(3 g，13.45 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (0.263 g，0.403 mmol)及

TEA (9.37 mL，67.2 mmol)，隨後添加2% TPGS水溶液(40 mL)。密封燒瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在40℃下加熱隔夜。LCMS展示未環化產物為主峰。反應混合物用5% EtOH/EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。用5% EtOH/EtOAc充分洗滌黏糊狀餅，且隨後分離有機層且用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。濃縮濾液且使用220公克矽膠管柱(用10% DCM/己烷平衡)，用0-80% B/DCM (B = 15% EtOH/EtOAc+ 0.1% TEA)溶離來純化，得到製備物82C。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (dd, *J*=13.4, 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.75 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.38-2.19 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 1H)。

【0237】

實例82：

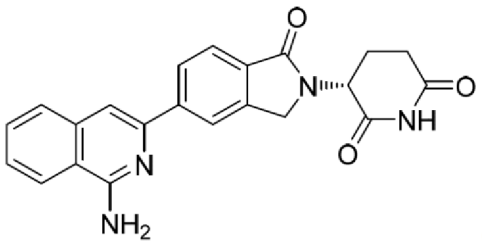
向圓底燒瓶中添加製備物82C (2.71 g，5.88 mmol)及苯磺酸(1.862 g，11.77 mmol)及乙酸(75 mL)。密封燒瓶且在100℃下加熱反應混合物。在6.5小時之後，將燒瓶在室溫下置於水中。約5分鐘後，過濾沈澱物，用80 mL室溫乙酸洗滌，隨後用40 mL室溫MeCN洗滌，且隨後再用40 mL MeCN洗滌。將固體風乾以獲得1.9公克實例82 (79%產率)。對映純度測試展示對掌性純度>99% e.e。MS (ES): m/z = 387.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 5.16 (br dd, *J*=13.0, 4.1 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36

(m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H)。

【0238】

實例83

(3R)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



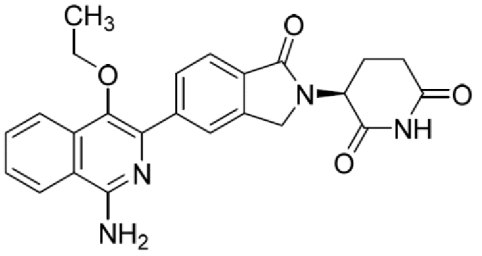
(83)

實例83係根據針對實例82之合成所概述之通用程序使用(R)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯來製備。MS (ES): m/z = 387.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.50 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 5.16 (br dd, *J*=13.0, 4.1 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)。

【0239】

實例84

(3S)-3-[5-(1-胺基-4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(84)

製備物84A：4-乙氧基異喹啉

向4-溴異喹啉(2.3 g，11.05 mmol)於DMPU (30 mL)中之溶液中添加乙醇化鉀(1.023 g，12.16 mmol)。將反應燒瓶置放於105℃ (預加熱)之加熱板上持續20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。藉由乙醚萃取產物(多重萃取)且經矽藻土過濾。濃縮有機層，且藉由ISCO，使用80公克矽膠管柱，且用0-100%乙醚/己烷溶離來純化，得到製備物84A。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.32 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.59 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

【0240】

製備物84B：3-溴-4-乙氧基異喹啉

向製備物84A (385 mg，2.223 mmol)及1-溴吡咯啶-2,5-二酮(475 mg，2.67 mmol)於圓底燒瓶中之混合物中添加DCE (30 mL)。將反應混合物加熱至60℃。16小時後，僅痕量起始材料保留。添加額外47.5 mg NBS，且使反應再進行一小時。將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由ISCO，使用24公克矽膠管柱，且用0-100%乙醚/己烷溶離來純化，得到560 mg (77%)製備物84B。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.60 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

【0241】

製備物84C：2-氧化3-溴-4-乙氧基異喹啉

在室溫下向製備物84B (400 mg，1.587 mmol)溶解於DCM (20 mL)中之混合物中添加3-氯過氧苯甲酸(412 mg，1.840 mmol)。在室溫下攪拌

反應混合物5小時。將反應混合物濃縮至乾燥，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後濃縮至乾燥，得到製備物84C (437 mg)。MS (ES)：m/z = 268.1 $[M+H]^+$及270.1 $[M+H]^+$。

【0242】

製備物84D：3-溴-1-氯-4-乙氧基異喹啉

向製備物84C (200 mg，0.746 mmol)中添加磷醯三氯(3.49 mL，37.3 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物。3天後，LCMS展示產物為主峰。濃縮反應混合物，且藉由ISCO使用24公克矽膠管柱，且用2至100% DCM/己烷溶離來純化，得到製備物84D。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.31 (dt, *J*=8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.83 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 3H)。

【0243】

製備物84E：3-溴-4-乙氧基異喹啉-1-胺

將製備物84D (40 mg，0.140 mmol)及28% NH_3水溶液(1.942 mL，13.96 mmol)添加至密封管，隨後添加MeOH (0.5 mL)。密封管且加熱至140℃持續2小時。LCMS展示產物，但反應未完成。反應混合物藉由製備型HPLC方法1純化，得到13 mg製備物84E。

【0244】

實例84：

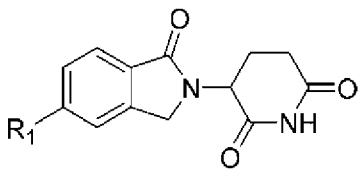
向小瓶中添加製備物84E (23.95 mg，0.054 mmol)、3-溴-4-乙氧基異喹啉-1-胺(12 mg，0.045 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (1.464 mg，2.246 μmol)及1,4-二噁烷(1 mL)，隨後添加Cs_2CO_3 (1 M水性溶液) (0.135 mL，0.135 mmol)。密封反應混合物且將空氣置換為氮氣。在40℃下加熱

反應混合物16小時。LCMS展示未環化產物為主峰。反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且分離有機層且濃縮。將粗材料溶解於0.5 mL AcOH中，且添加2當量$PhSO_3H$。在120℃下微波處理反應混合物10分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥，將殘餘物溶解於1.8 mL DMSO中，且藉由製備型HPLC方法1純化，得到1.9 mg實例84 (10%產率)。MS (ES): m/z = 431.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.20 (m, 3H), 8.05-7.98 (m, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 5.14 (br dd, *J*=13.5, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。

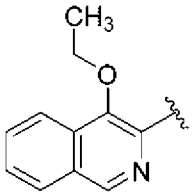
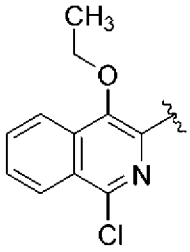
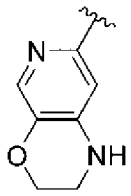
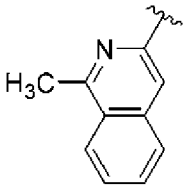
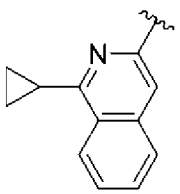
【0245】 表5中之化合物藉由遵循以下通用程序製備。所用芳基鹵獲自商業來源，或藉由遵循先例文獻程序獲得。旋光度未測定。

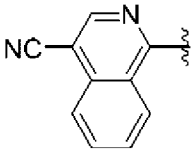
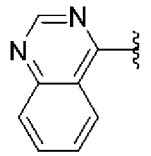
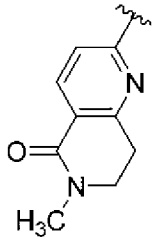
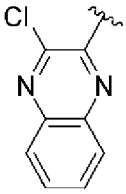
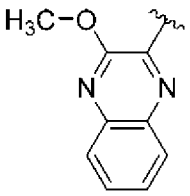
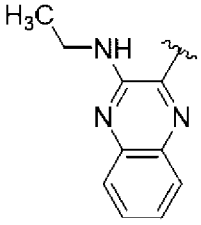
【0246】 通用程序1：向2 mL微波小瓶中添加1.0當量芳基鹵、1.25當量製備物1B、3 mol% $PdCl_2$(dtbpf)、1 mL二噁烷及5當量3 M K_3PO_4水溶液。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。在120℃下微波處理反應混合物10分鐘。用EtOAc及鹽水稀釋反應混合物。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將粗材料轉移至另一2 mL微波小瓶中，且添加2當量$PhSO_3H$及1 mL MeCN，且在120℃下微波處理混合物10分鐘。濃縮混合物且將殘餘物溶解於1.8 mL DMSO中且藉由製備型HPLC方法1純化。

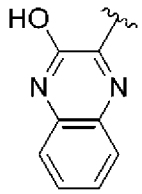
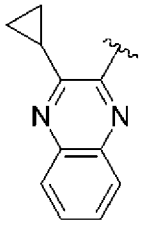
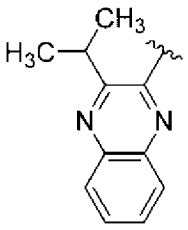
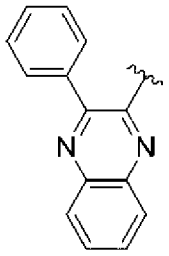
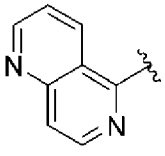
表5

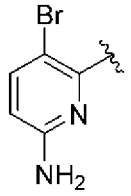
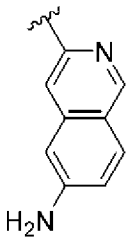
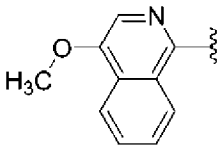
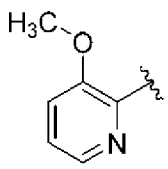
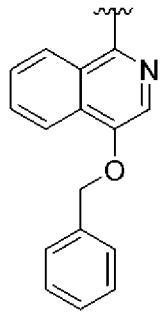


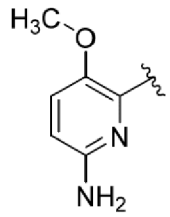
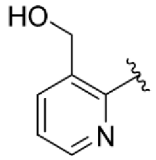
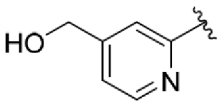
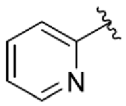
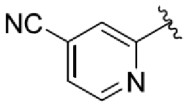
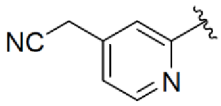
實例	R_1	HPLC[a]	LC/MS	^1H NMR

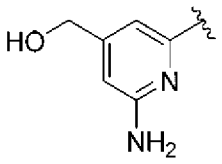
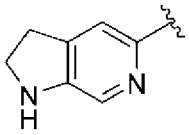
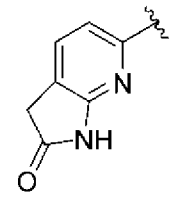
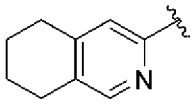
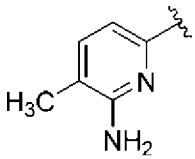
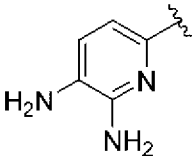
編號		T_{Ret} (分鐘)	(M+H)	
85		1.35	416.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 3H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.78 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.17 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.83 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (br dd, *J*=15.4, 2.3 Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)
86		1.86	450.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.19 (br dd, *J*=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.122.04 (m, 1H), 1.52 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)
87		0.98	379.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.72-3.29 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, *J*=16.8 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H)
88		1.10	386.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.26 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
89		1.76	412.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.16 (br dd, *J*=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.17 (dd, *J*=7.9, 3.3 Hz, 2H)

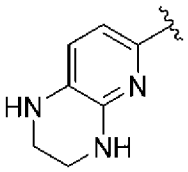
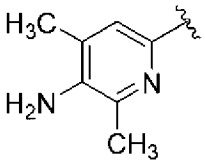
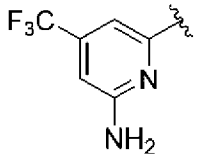
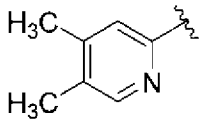
90		1.29	397.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.13-10.97 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 8.12 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 5.18 (dd, *J*=13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
91		1.14	373.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 1H), 5.19 (dd, *J*=13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
92		0.88	405.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.14 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
93		1.51	407.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.95-7.91 (m, 1H), 5.20 (dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
94		1.50	403.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, *J*=15.6, 2.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 7H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H)
95		1.26	416.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=7.8, 4.4 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.38 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.76 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J*=13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.65 (br d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m,

				1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.19 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)
96		1.19	389.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.77-12.58 (m, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.60 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 5.16 (br dd, *J*=13.4, 4.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
97		1.75	413.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.08 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 2H), 5.17 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.11 (br dd, *J*=7.7, 3.2 Hz, 2H)
98		1.73	415.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 7.96-7.83 (m, 4H), 7.78 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.19 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 6H)
99		1.68	449.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.20 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 3H), 5.12 (dd, *J*=13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.62 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.41 (qd, *J*=13.2, 3.9 Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H)
100		0.85	373.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.18 (dd, *J*=4.3, 1.2 Hz, 1H), 8.86 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.5, 4.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, *J*=17.7 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)

101		0.75	415.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 4H), 6.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J*=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, *J*=18.6 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
102		0.99	387.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.05 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.16 (dd, *J*=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
103		1.16	402.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
104		0.97	352.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.5, 4.6 Hz, 1H), 5.16 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
105		1.52	478.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.18 (dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)

106		0.94	367.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 6.86 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 7H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
107		0.96	352.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.60 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.01 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.43 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.64 (br dd, *J*=15.0, 2.1 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H)
108		0.86	352.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.22 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 5.25-5.06 (m, 1H), 4.64 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.55 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
109		0.92	322.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.75 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.00 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 1H), 5.16 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.58 (br d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
110		1.19	347.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H)
111		1.04	361.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.99-2.85

				(m, 1H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
112		1.03	367.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 4H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
113		0.96	363.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.14 (br dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.18 (t, *J*=1.0 Hz, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=16.8 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
114		1.06	377.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.14 (s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.83 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.56 (br d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J*=17.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)
115		1.03	376.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.40 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.83 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.79 (br s, 4H)
116		0.91	351.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.14 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.52 (br d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.39 (br d, *J*=17.4 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, *J*=16.8 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H)
117		0.87	352.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.12 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.49 (br d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=1.0

				Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H)
118		1.07	378.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.96 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.14 (br dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (br d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.63 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H)
119		0.66	365.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.11 (br dd, *J*=13.1, 4.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
120		1.40	405.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
121		0.95	350.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.54 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.62 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。

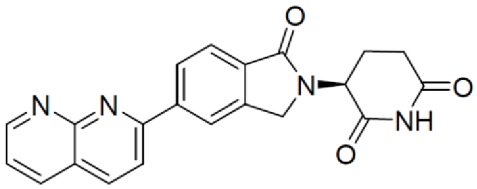
【0247】 通用程序2：與通用程序1相同，除乙酸替代乙腈用於環化反應以外。

【0248】 通用程序3：與通用程序1相同，除$PdCl_2(dppf)_2$替代$PdCl_2(dtbpf)$用作催化劑以外。

【0249】

實例122

(3S)-3-[5-(1,8-嗪啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



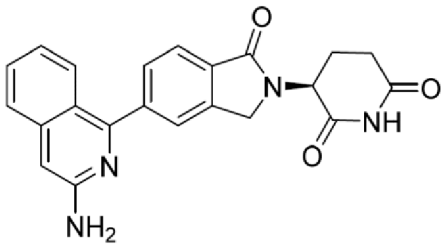
(122)

實例122係根據通用程序2來製備。MS (ES): m/z = 373.3 $[M+H]^+$. HPLC[a] T_{Ret} = 0.99分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br s, 1H), 9.15 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.49 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.1, 4.2 Hz, 1H), 5.18 (br dd, *J*=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)。

【0250】

實例123

(S)-3-(5-(3-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(123)

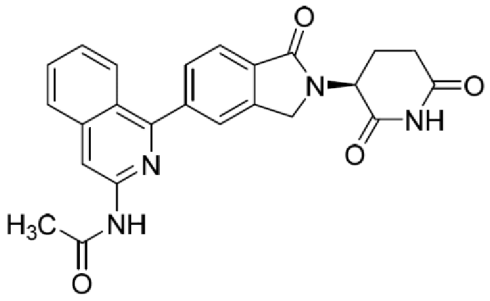
實例123係根據通用程序2製備。MS (ES)：m/z = 387.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 0.87分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.10-5.97 (m, 2H), 5.17 (br dd, *J*=13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H),

3.00-2.88 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)。

【0251】

實例124

(S)-N-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異喹啉-3-基)乙醯胺



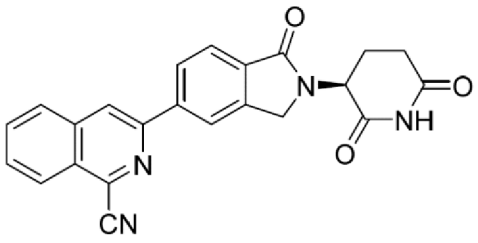
(124)

實例124為在實例123之製備中在最終合成步驟(使用AcOH作為溶劑環化)期間獲得的副產物。MS (ES)：m/z = 429.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.21分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.81 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (br dd, *J*=10.1, 5.5 Hz, 1H)。

【0252】

實例125

3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲腈



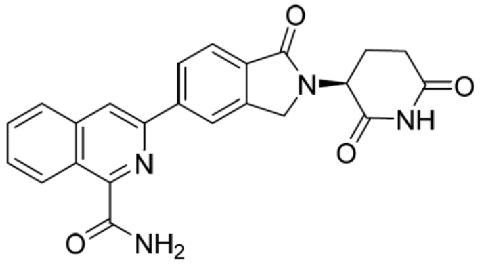
(125)

實例125係根據通用程序2製備。MS (ES)：m/z = 397.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.40分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 8.05 (br t, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.89-7.83 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。

【0253】

實例126

3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲醯胺



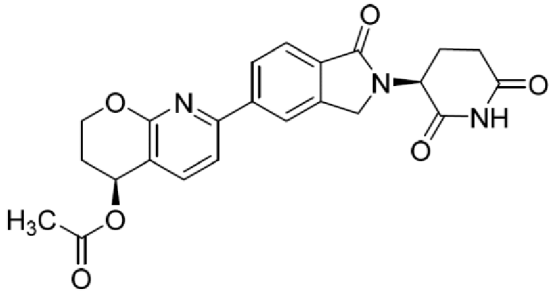
(126)

實例126為在實例125之製備中在最終合成步驟(使用AcOH作為溶劑環化)期間獲得的副產物。MS (ES)：m/z = 415.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.29分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.14 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.03 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

【0254】

實例127

(4S)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯



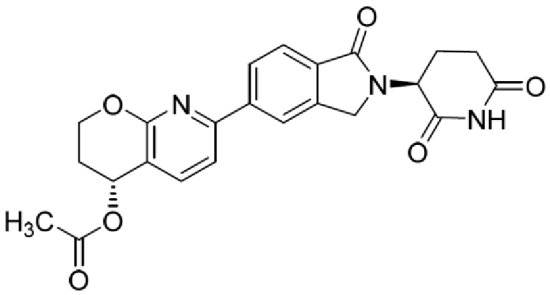
(127)

實例127係根據通用程序2使用(S)-7-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-醇作為芳基鹵製備。醇在最終合成步驟(使用AcOH作為溶劑環化)期間乙醯化。MS (ES)：m/z = 436.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.29分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.94 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.13 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63 (br d, *J*=17.7 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

【0255】

實例128

(4R)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯



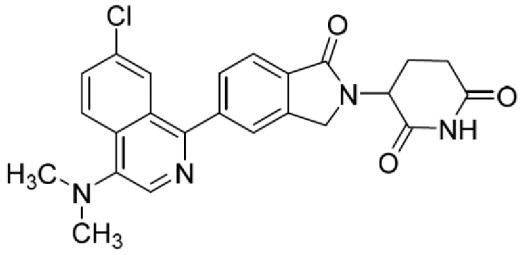
(128)

實例128係根據通用程序2使用(R)-7-氯-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-醇作為芳基鹵製備。醇在最終合成步驟(使用AcOH作為溶劑環化)期間乙醯化。MS (ES)：m/z = 436.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.30分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.93 (br t, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.13 (br dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

【0256】

實例129

3-{5-[7-氯-4-(二甲基胺基)異喹啉-1-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



(129)

製備物129A：1,7-二氯異喹啉-4-胺

在-78℃下，向4-溴-1,7-二氯異喹啉(2.15 g，7.76 mmol)於THF (40 mL)中之漿液中逐滴添加BuLi (12.13 mL，19.41 mmol)。形成深褐色溶液。30分鐘後，添加疊氮磷酸二苯酯(1.678 mL，7.76 mmol)。在1小時

之後，將Vitride™ (9.47 mL，31.1 mmol)添加至反應混合物中。隨後使反應瓶升溫至0℃。30分鐘後，反應混合物用冰水(10 mL)淬滅並過濾。濾餅用水且隨後用乙酸乙酯洗滌。合併有機層且用飽和NaCl水溶液洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈紅色固體之製備物129A (210 mg)。

【0257】

製備物129B：1,7-二氯-N,N-二甲基異喹啉-4-胺

在0℃下將製備物128A (450 mg，2.1 mmol)溶解於DMF (10 mL)中。一次性添加氫化鈉(152 mg，6.34 mmol)。攪拌反應混合物20分鐘，隨後逐滴添加碘甲烷(0.224 mL，3.59 mmol)。將反應混合物攪拌1小時。反應用水淬滅。反應混合物用乙酸乙酯萃取，用飽和NaCl水溶液洗滌，且經硫酸鈉乾燥。產物藉由ISCO使用矽膠管柱，且用1至2% EtOAc/己烷溶離來純化，以79%產率得到製備物129B。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=9.1, 2.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H)。

【0258】

實例129：

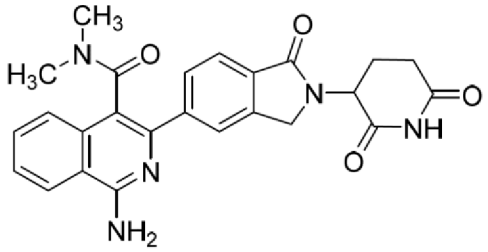
鈴木偶合及環化藉由遵循通用程序1使用製備物129B及製備物1B來實現。MS (ES)：m/z = 449.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.31分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 7H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.50-2.39

(m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H)。

【0259】

實例130

1-胺基-3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-N,N-二甲基異喹啉-4-甲醯胺



(130)

製備物130A：1,3-二氯異喹啉-4-甲酸甲酯

在-78℃下向1,3-二氯異喹啉(2 g，10.10 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (5.55 mL，11.11 mmol)。在此溫度下攪拌30分鐘之後，添加氯甲酸甲酯(1.017 mL，13.13 mmol)。將混合物再攪拌一小時且隨後緩慢升溫至室溫。反應用冰水淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，且殘餘物藉由ISCO使用80公克矽膠管柱用5-100% DCM/己烷溶離來純化，得到製備物130A (2.34 g，9.14 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【0260】

製備物130B：1-胺基-3-氯異喹啉-4-甲酸

將製備物130A (1.00 g，3.90 mmol)及28% NH_3水溶液(10.86 mL，78 mmol)添加至密封管，隨後添加MeOH (0.5 mL)。將反應混合物加熱至140℃持續4小時且冷卻。將混合物旋轉蒸發以移除大部分甲醇，且用

冰水稀釋。過濾沈澱物(產物)且風乾。藉由使用製備型HPLC方法2純化固體殘餘物，得到50%產率的製備物130B。

【0261】

製備物130C：1-胺基-3-氯-N,N-二甲基異喹啉-4-甲醯胺

將製備物130B (30 mg，0.135 mmol)、HATU (64.0 mg，0.168 mmol)及DMF (1 mL)添加至密封管，隨後添加三乙胺(0.038 mL，0.270 mmol)。10分鐘後，添加二甲胺(6.68 mg，0.148 mmol)。密封管且加熱至50℃持續2小時。反應混合物用15% EtOH/EtOAc稀釋且用10% LiCl水溶液洗滌。濃縮有機層且使用製備型HPLC方法2純化，得到14 mg (42%產率)製備物130C。

【0262】

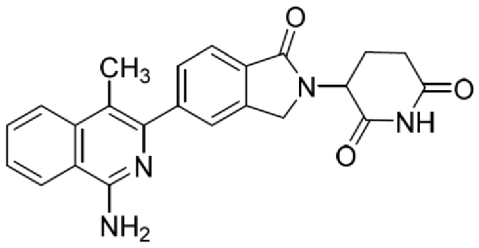
實例130：

鈴木偶合及環化藉由遵循通用程序1使用製備物130C及製備物1B來實現。MS (ES)：m/z = 458.1 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 0.92分鐘。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.58 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.90 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.92 (d, *J*=5.5 Hz, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.59 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)。

【0263】

實例131

3-[5-(1-胺基-4-甲基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(131)

製備物131A：3-氯-4-甲基異喹啉-1-胺

將1-胺基-3-氯異喹啉-4-甲酸(40 mg，0.180 mmol)於THF (10 mL)中之溶液置於冰水浴中且逐滴添加硼烷-THF (0.359 mL，0.359 mmol)。90分鐘後，觀測到存在顯著副產物(羥基損失)。藉由添加若干滴甲醛來淬滅反應。濃縮反應混合物且使用製備型HPLC方法2純化粗材料，得到呈2:1比率的1-胺基-3-氯異喹啉-4-基)甲醇及3-氯-4-甲基異喹啉-1-胺之混合物之製備物131A。

【0264】

實例131：

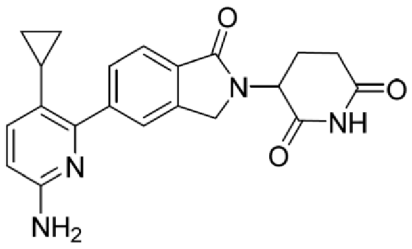
鈴木偶合及環化藉由遵循通用程序1使用製備物131A及製備物1B來實現，得到實例131。MS (ES)：m/z = 401.3 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.24分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.17 (dd, *J*=13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H)。

【0265】

實例132

3-[5-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌

啶-2,6-二酮



(132)

製備物132A：5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-溴吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

向5,6-二溴吡啶-2-胺(135 mg，0.536 mmol)於甲醇(1 mL)與甲苯(10 mL)之混合物中的攪拌溶液中添加製備物1B (250 mg，0.563 mmol)，隨後添加Na_2CO_3水溶液(2.143 mL，1.072 mmol)。混合物用氮氣吹掃5分鐘且隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (18.58 mg，0.016 mmol)。將反應混合物加熱至110℃持續兩天。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋。用EtOAc (3×10 mL)萃取混合物。合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。混合物在減壓下濃縮且粗產物藉由急驟矽膠管柱層析使用2至80% B/DCM [其中B = 15% EtOH/EtOAc+0.1%TEA]純化，得到69 mg製備物132A。MS (ES)：m/z = 489.1 $[M+H]^+$。

【0266】

實例132：

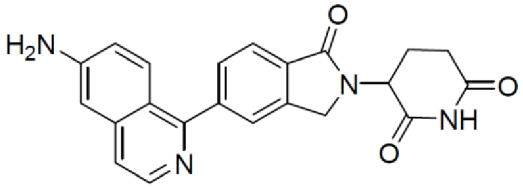
向2 mL微波小瓶中饋入環丙基醚酸(3.95 mg，0.046 mmol)、製備物132A (15 mg，0.031 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (0.599 mg，0.920 μmol)、1,4-二噁烷(1 mL)及K_2CO_3水溶液(0.092 mL，0.092 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。在130℃下微波處理反應混合物10分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且分離有機層且濃縮。將粗產物添加溶解於0.5 mL $PhSO_3H$於MeCN中之溶液(0.228 M)中且在120℃下微波處理10分

鐘。將混合物濃縮至乾燥，且使用製備型HPLC方法1純化，得到實例132。MS (ES)：m/z = 377.0 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.05分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.89-5.78 (m, 2H), 5.16 (br dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H)。

【0267】

實例133

3-[5-(6-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(133)

向小瓶中添加製備物1B (44.4 mg，0.100 mmol)、1-氯異喹啉-6-胺(17 mg，0.095 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (6.96 mg，9.52 μmol)及二噁烷(1 mL)，隨後添加K_2CO_3水溶液(0.190 mL，0.190 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在125℃下微波處理11分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且分離有機層且濃縮。將粗材料分成兩個等量樣品。將粗中間物之一個樣品懸浮於1 mL $PhSO_3H$於MeCN中之溶液(0.228 M)中，在130℃下微波處理10分鐘，且濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於1.8 mL DMSO中，且使用製備型HPLC方法1純化，得到實例133。MS (ES)：m/z = 387.1 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 0.62分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m,

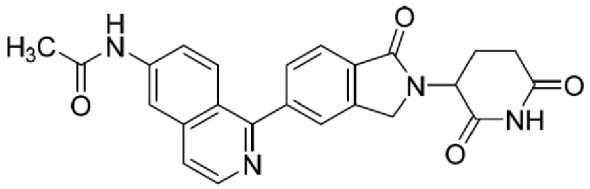
2H), 7.86 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.21 (dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)。

【0268】 將粗中間物之第二樣品懸浮於1 mL $PhSO_3H$於AcOH中之溶液(0.228 M)中且在120℃下微波處理10分鐘。將樣品濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於1.8 mL DMSO中，且使用製備型HPLC方法1純化，得到實例134。

【0269】

實例134

N-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-6-基}乙醯胺



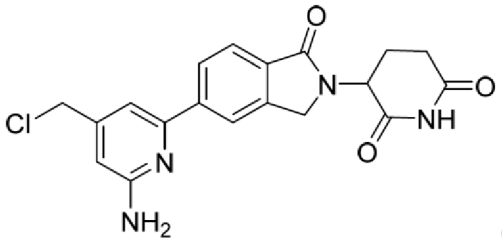
(134)

如實例133中所述製備此物質，參見上述製備方法。MS (ES)：m/z = 429.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 0.98分鐘。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65 (br d, *J*=17.1 Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H)。

【0270】

實例135

3-{5-[6-胺基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



(135)

製備物135A：(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

向20 mL微波小瓶中饋入(2-胺基-6-氯吡啶-4-基)甲醇(211 mg，1.331 mmol)、製備物1B (739 mg，1.663 mmol)、$PdCl_2$(dtbpf) (43.4 mg，0.067 mmol)、二噁烷(10 mL)及K_3PO_4水溶液(2.218 mL，6.65 mmol)。密封小瓶且將空氣置換為氮氣。反應混合物在130℃下在微波中加熱30分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且分離有機層且濃縮。粗材料藉由ISCO使用40公克管柱用0-100% B/DCM；[其中B = 15% EtOH/EtOAc+0.1% TEA]溶離來純化，得到267 mg製備物135A。

【0271】

製備物135B：(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-(氯甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

將製備物135A (140 mg，0.318 mmol)溶解於DCM (15 mL)中且在冰水浴中冷卻，隨後逐滴添加亞硫醯氯(0.461 mL，6.36 mmol)。在5分鐘之後，移除冰浴，且使反應混合物升溫至室溫。在1小時之後，將反應混合物濃縮至乾燥，得到製備物135B (100%產率)。

【0272】

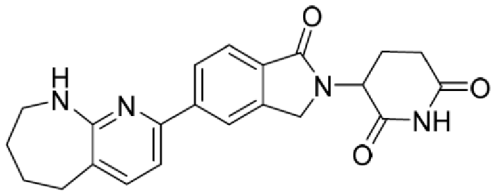
實例135：

向2 mL微波小瓶中饋入30 mg製備物136B及1 mL $PhSO_3H$於乙腈中之溶液(0.228 M)。反應混合物在微波中在120℃下加熱30分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥且殘餘物使用製備型HPLC方法1純化，得到實例135。MS (ES)：m/z = 385.0 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.02分鐘。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.09 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)。

【0273】

實例136

3-(1-側氧基-5-{5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮呼-2-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



(136)

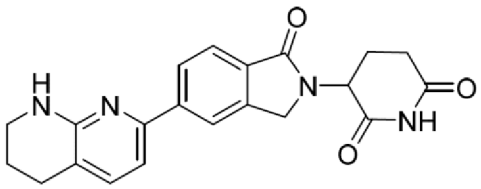
實例136根據通用程序1使用市售之2-氯-5,6,7,8-四氫-9H-吡啶并[2,3-b]氮呼-9-甲酸三級丁酯作為芳基鹵及製備物1B來製備。在環化步驟期間移除Boc保護基。MS (ES)：m/z = 391.0 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.10分鐘。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 2.50-2.38

(m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 4H)。

【0274】

實例137

3-[1-側氧基-5-(5,6,7,8-四氫-1,8-啶啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



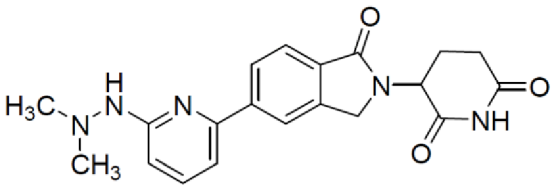
(137)

實例137根據通用程序1使用市售之7-氯-3,4-二氫-1,8-啶啶-1(2H)-甲酸三級丁酯作為芳基鹵及製備物1B來製備。在環化步驟期間移除Boc保護基。MS (ES)：m/z = 377.2 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 0.97分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 3.43 (br t, *J*=5.3 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, *J*=5007.1 Hz, 1H), 2.79 (br t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.64 (br dd, *J*=15.7, 1.7 Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H)。

【0275】

實例138

3-{5-[6-(2,2-二甲基肼-1-基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



(138)

製備物138A：2-氯-6-(2,2-二甲基肼基)吡啶

向多聚甲醛(50.0 mg，1.666 mmol)及2-氯-6-肼基吡啶-HCl鹽(50 mg，0.278 mmol)於DCE (10 mL)中之攪拌溶液中添加0.3 mL AcOH。在攪拌下將反應混合物加熱至60℃持續10分鐘。隨後，添加$NaBH(OAc)_3$ (177 mg，0.833 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用EtOAc稀釋，用1 N水性KOH溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。粗材料藉由製備型HPLC方法2純化，得到16 mg (34%產率)製備物138A。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.61 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 6H)

【0276】

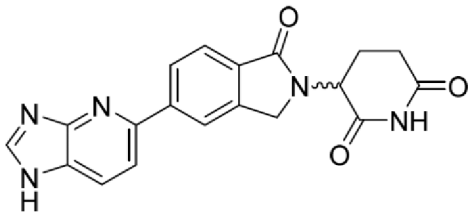
實例138：

實例138係根據通用程序1使用2-氯-6-(2,2-二甲基肼基)吡啶作為芳基鹵製備。MS (ES)：m/z = 380.3 $[M+H]^+$。HPLC[a] T_{Ret} = 1.05分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 6H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, *J*=10.9, 5.2 Hz, 1H)。

【0277】

實例139

3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



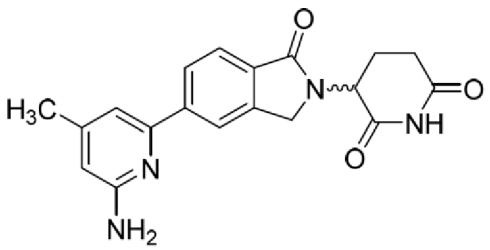
(139)

向小瓶中饋入製備物1B (53.9 mg，0.121 mmol)、5-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(16 mg，0.081 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9.34 mg，8.08 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.485 mL，0.242 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。濃縮反應混合物，隨後添加1 mL苯磺酸之乙腈溶液(1.44公克於40 mL ACN中)且反應混合物在155℃下在微波中加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持5分鐘，0-22% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-20% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例139 (0.6 mg，2%)。ESI MS (M+H)+ = 362.2。HPLC峰t_r = 0.68分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=100%。

【0278】

實例140

3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



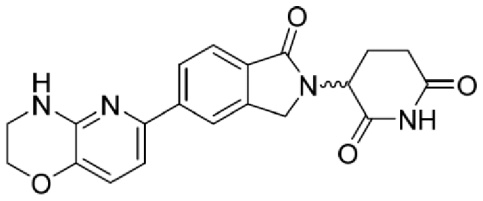
(140)

向小瓶中饋入製備物1B (74.8 mg，0.168 mmol)、6-氯-4-甲基吡啶-2-胺(16 mg，0.112 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (12.97 mg，0.011 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.673 mL，0.337 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。濃縮反應混合物，隨後添加1 mL苯磺酸之乙腈溶液(1.44公克於40 mL ACN中)且反應混合物在155℃下在微波中加熱10分鐘。在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持5分鐘，0-18% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-30% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例140 (0.9 mg，2%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 351.3。HPLC峰t_r = 1.04分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=100%。

【0279】

實例141

3-(5-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯-6-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



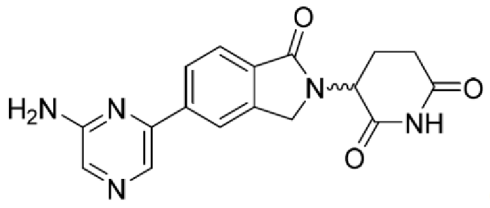
(141)

向小瓶中饋入製備物1B (62.5 mg，0.141 mmol)、6-氯-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁 呯(16 mg，0.094 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10.84 mg，9.38 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.563 mL，0.281 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(14.83 mg，0.094 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在6% B下保持0分鐘，6-46% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例141 (2.1 mg，6%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 379.3。HPLC峰t_r = 1.28分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=99%。

【0280】

實例142

3-(5-(6-胺基吡呯-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



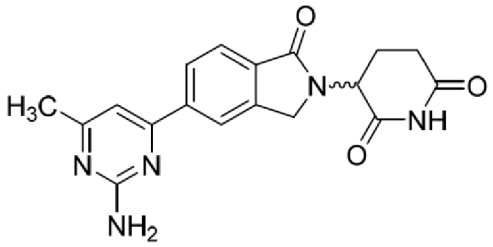
(142)

向小瓶中饋入製備物1B (53.1 mg，0.120 mmol)、6-溴吡啡-2-胺(16 mg，0.092 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10.63 mg，9.20 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.552 mL，0.276 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(14.54 mg，0.092 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-55% B歷時23分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-30% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例142 (1.7 mg，5%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 338.2。HPLC峰t_r = 0.98分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=97%。

【0281】

實例143

3-(5-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



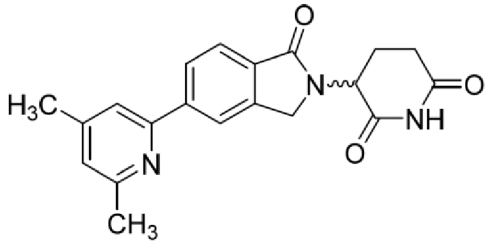
(143)

向小瓶中饋入製備物1B (61.4 mg，0.138 mmol)、4-溴-6-甲基嘧啶-2-胺 (20 mg，0.106 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (12.29 mg，10.64 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.638 mL，0.319 mmol)，隨後饋入二噁烷 (0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(16.82 mg，0.106 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-40% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持5分鐘，0-28% B歷時28分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例143 (4.5 mg，12%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 352.1。HPLC峰t_r = 1.06分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=100%。

【0282】

實例144

3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



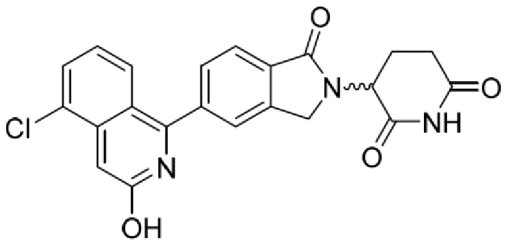
(144)

向小瓶中饋入製備物1B (75 mg，0.169 mmol)、2-溴-4,6-二甲基吡啶(0.021 mL，0.161 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (18.63 mg，0.016 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.967 mL，0.484 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(25.5 mg，0.161 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在11% B下保持0分鐘，11-51% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例144 (4.8 mg，9%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 350.2。HPLC峰t_r = 1.43分鐘(分析型HPLC方法2)。純度=100%。

【0283】

實例145

3-(5-(5-氯-3-羥基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



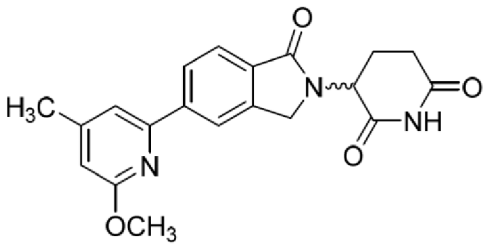
(145)

向小瓶中饋入製備物1B (45.7 mg，0.103 mmol)、1,5-二氯異喹啉-3-醇 (20 mg，0.093 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10.80 mg，9.34 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.561 mL，0.280 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(16.26 mg，0.103 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10-55% B歷時27分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例145 (5.6 mg，14%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 422.2。HPLC峰t_r = 1.43分鐘。純度=98%。(分析型HPLC方法2)

【0284】

實例146

3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



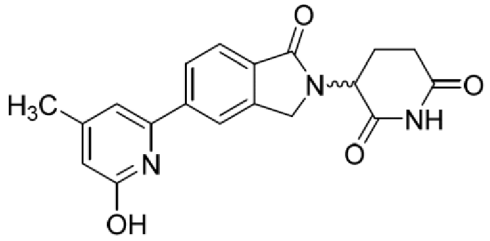
(146)

向小瓶中饋入製備物1B (62.0 mg，0.140 mmol)、2-氯-6-甲氧基-4-甲基吡啶(0.017 mL，0.127 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (14.67 mg，0.013 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.761 mL，0.381 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(22.08 mg，0.140 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在18% B下保持0分鐘，18-58% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在16% B下保持0分鐘，16-56% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例146 (4.9 mg，10%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 366.2。HPLC峰t_r = 1.61分鐘。純度=99%。(分析型HPLC方法2)。

【0285】

實例147

3-(5-(6-羥基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



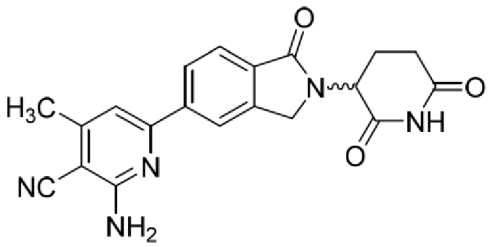
(147)

在氮氣氛圍下向實例145及碘化鈉(37.2 mg，0.248 mmol)於MeCN(827 μL)中之懸浮液中添加三甲基氯矽烷(31.7 μL，0.248 mmol)。所得混合物在80℃下加熱隔夜。蒸發溶劑，且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-40% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例147 (3.6 mg，24%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 352.2。HPLC峰 t_r = 1.05分鐘。純度=95%。(分析型HPLC方法2)

【0286】

實例148

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈



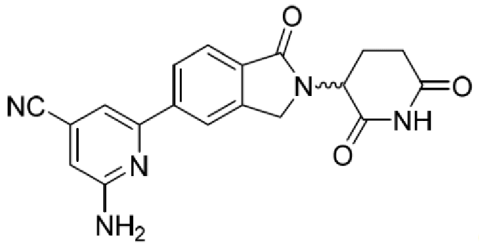
(148)

向小瓶中饋入製備物1B (58.3 mg，0.131 mmol)、2-胺基-6-氯-4-甲基菸鹼腈(20 mg，0.119 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (13.79 mg，0.012 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.716 mL，0.358 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(20.76 mg，0.131 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在5% B下保持0分鐘，5-45% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例148 (3.7 mg，8%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 376.2。HPLC峰t_r = 1.25分鐘。純度=97%。(分析型HPLC方法2)。

【0287】

實例149

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異菸鹼腈



(149)

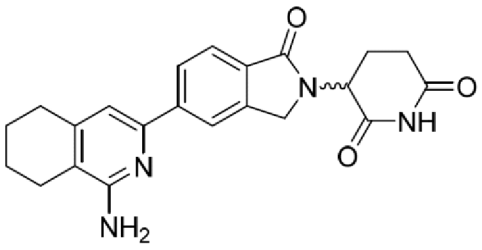
向小瓶中饋入製備物1B (37.0 mg，0.083 mmol)、2-胺基-6-溴異菸鹼腈(15 mg，0.076 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8.75 mg，7.57 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.454 mL，0.227 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。

將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(13.18 mg，0.083 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在0% B下保持3分鐘，0-37% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例149 (0.3 mg，1%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 362.3。HPLC峰t_r = 1.20分鐘。純度=98%。(分析型HPLC方法2)。

【0288】

實例150

3-(5-(1-胺基-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(150)

製備物150A. 2-(5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮

5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺(150 mg，1.012 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(150 mg，1.012 mmol)於AcOH (5060 μL)中之溶液在90℃下加熱隔夜。反應用飽和水溶液淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (3×)萃取水相。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到

黃色殘餘物。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(40 g管柱，40 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時14分鐘，t_r=11分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物150A (23.4 mg，0.084 mmol，8.31%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 279.3。

【0289】

製備物150B. 2-氧化1-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉

向製備物150A (23.4 mg，0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (420 μL)中之溶液中添加m-CPBA (29.0 mg，0.168 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加m-CPBA (29.0 mg，0.168 mmol)及DCM (1 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液淬滅。反應混合物用CH_2Cl_2稀釋。分離各層。用CH_2Cl_2 (3×)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之製備物150B (25 mg，100%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 295.1。

【0290】

製備物150C. 2-(3-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮

向製備物150B (37.3 mg，0.134 mmol)於$POCl_3$ (1722 μL，18.47 mmol)中之溶液中添加Et_3N (18.66 μL，0.134 mmol)。反應混合物在80℃下加熱2小時，隨後使其冷卻至室溫。將反應混合物小心地傾入$NaHCO_3$飽和水溶液之冰冷溶液中，隨後用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(12 g管柱，30 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時14分鐘，t_r=9分鐘)純化，得到呈白色膜狀之製備物150C (3.8 mg，10.94 μmol，8.17%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 313.2。

【0291】

製備物150D. 3-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺

向製備物150C (33.5 mg，0.107 mmol)於EtOH (536 μL)中之溶液中添加三乙胺(16.42 μL，0.118 mmol)，隨後添加肼(3.70 μL，0.118 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌。反應混合物用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(12 g管柱，30 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時15分鐘，t_r=9分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物150D (9.7 mg，0.050 mmol，47.1%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 183.1。

【0292】

實例152：

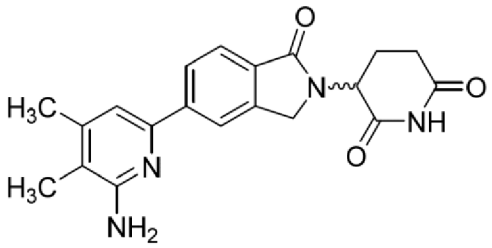
向小瓶中饋入製備物150D (26.0 mg，0.058 mmol)、3-氯-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺(9.7 mg，0.053 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.14 mg，5.31 μmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.319 mL，0.159 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(9.24 mg，0.058 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在0% B下保持0分鐘，0-50% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20

mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例150 (1.3 mg，6%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 391.3。HPLC峰t_r = 1.50分鐘。純度=100%。(分析型HPLC方法2)。

【0293】

實例151

3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(151)

製備物151A. 2-(3,4-二甲基吡啶-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮

3,4-二甲基吡啶-2-胺(150 mg，1.228 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(182 mg，1.228 mmol)於AcOH (6139 μL)中之溶液在90℃下加熱隔夜。反應用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (3×)萃取水相。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黃色殘餘物。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(40 g管柱，40 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時21分鐘，t_r=11分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物153A (63.8 mg，0.253 mmol，20.60%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 253.2。

【0294】

製備物151B. 1-氧化2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3,4-二甲基吡啶

向製備物151A (63.8 mg，0.253 mmol)於CH_2Cl_2 (1265 μL)中之溶液中添加m-CPBA (87 mg，0.506 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔

夜。反應用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液淬滅。反應混合物用CH_2Cl_2稀釋。分離各層。用CH_2Cl_2 (3×)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之製備物151B (68 mg，100%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 269.3。

【0295】

製備物151C. 2-(6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮

向製備物151B (67.8 mg，0.253 mmol)於$POCl_3$ (3251 μL，34.9 mmol)中之溶液中添加TEA (35.2 μL，0.253 mmol)。反應混合物在80℃下加熱2小時，隨後使其冷卻至室溫。將反應混合物小心地傾入$NaHCO_3$飽和水溶液之冰冷溶液中，隨後用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(24 g管柱，35 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時15分鐘，t_r=9分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物151C (31 mg，0.108 mmol，42.8%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 287.1。

【0296】

製備物151D. 6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺

向製備物151C (31 mg，0.108 mmol)於EtOH (541 μL)中之溶液中添加三乙胺(16.58 μL，0.119 mmol)，隨後添加肼(3.73 μL，0.119 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(12 g管柱，30 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時14分鐘，t_r=9.5分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物151D (5.8 mg，0.035 mmol，32.5%產率)。ESI MS

$(M+H)^+$ = 156.9。

【0297】

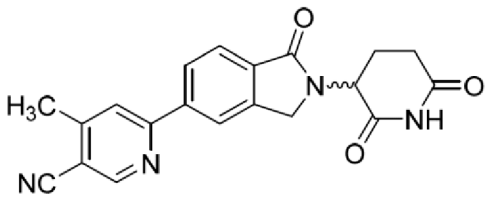
實例151：

向小瓶中饋入5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(61.8 mg，0.139 mmol)、製備物151D (21.8 mg，0.139 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (161 mg，0.139 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (0.835 mL，0.418 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(22.02 mg，0.139 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在8% B下保持2分鐘，8-48% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例151 (2.2 mg，4%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 365.2。HPLC峰t_r = 1.35分鐘。純度=100%。(分析型HPLC方法2)

【0298】

實例152

6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈



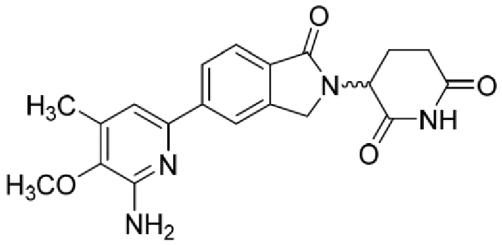
(152)

向小瓶中饋入製備物1B (96 mg，0.216 mmol)、6-氯-4-甲基菸鹼腈(30 mg，0.197 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (22.72 mg，0.020 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (1.180 mL，0.590 mmol)，隨後饋入二噁烷(0.5 mL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機相，濃縮且在高真空下乾燥，隨後溶解於AcOH (0.5 mL)中且添加苯磺酸(34.2 mg，0.216 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在8% B下保持0分鐘，8-48% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例154 (7.3 mg，10%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 361.2。HPLC峰t_r = 1.28分鐘。純度=96%。(分析型HPLC方法2)

【0299】

實例153

3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(153)

製備物153A. 2-(3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮

3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-胺(350 mg，2.53 mmol)及異苯并呋喃-1,3-

二酮(375 mg，2.53 mmol)於AcOH (5.730 mL)中之溶液在90℃下加熱隔夜。反應用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (3×)萃取水相。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黃色殘餘物。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(40 g管柱，40 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時22分鐘，t_r=12分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物153A (243 mg，0.861 mmol，34.0%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 269.4。

【0300】

製備物153B. 1-氧化2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基-4-甲基吡啶

向製備物153A (243 mg，0.906 mmol)於CH_2Cl_2 (4529 μL)中之溶液中添加m-CPBA (313 mg，1.812 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液淬滅。反應混合物用CH_2Cl_2稀釋。分離各層。用CH_2Cl_2 (3×)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之製備物153B (257 mg，100%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 285.3。

【0301】

製備物153C. 2-(6-氯-3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮

向製備物153B (243 mg，0.904 mmol)於$POCl_3$ (11.628 mL，125 mmol)中之溶液中添加TEA (0.126 mL，0.904 mmol)。反應混合物在80℃下加熱2小時，隨後使其冷卻至室溫。將反應混合物小心地傾入$NaHCO_3$飽和水溶液之冰冷溶液中，隨後用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(40 g管柱，40 mL/min，0-100% EtOAc/己

烷歷時15分鐘，t_r=9分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物153C (217 mg，0.717 mmol，79%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 303.1。

【0302】

製備物153D. 6-氯-3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-胺

向製備物153C (217 mg，0.717 mmol)於EtOH (3584 μL)中之溶液中添加三乙胺(110 μL，0.789 mmol)，隨後添加肼(24.75 μL，0.789 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且過濾。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(40 g管柱，40 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時15分鐘，t_r=9.5分鐘)純化，得到呈白色固體狀之製備物153D (85.1 mg，0.493 mmol，68.8%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 173.0。

【0303】

實例153：

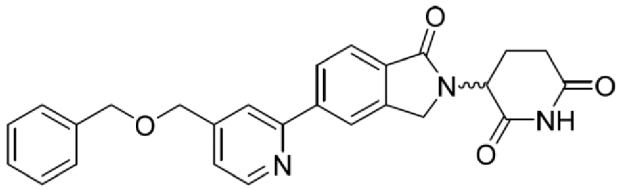
向小瓶中饋入製備物1B (122 mg，0.274 mmol)、製備物153D (43 mg，0.249 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (28.8 mg，0.025 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (1495 μL，0.747 mmol)，隨後饋入二噁烷(1246 μL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (3×)萃取反應混合物。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到橙色殘餘物，將其在高真空下進一步乾燥。將粗材料溶解於1.6 mL AcOH中且添加苯磺酸(43.3 mg，0.274 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。蒸發溶劑，且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒

子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在7% B下保持0分鐘，7-43% B歷時30分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例153 (4.9 mg，5%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 381.2。HPLC峰t_r = 1.22分鐘。純度=100%。(分析型HPLC方法2)。

【0304】

實例154

3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(154)

製備物154A. 2-氯-4-(氯甲基)吡啶

在室溫下攪拌(2-氯吡啶-4-基)甲醇(0.100 g，0.697 mmol)、甲磺醯氯(0.109 mL，1.393 mmol)及三乙胺(0.204 mL，1.463 mmol)於DMF (1.393 mL)中之溶液1.5小時。溶液變得混濁且沈澱出固體。反應用水淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (2×)萃取水相。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(24 g管柱，35 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時15分鐘，t_r=8分鐘)純化，得到呈無色液體狀之製備物154A (65.6 mg，0.405 mmol，58.1%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 161.9。

【0305】

製備物154B. 4-((苯甲氧基)甲基)-2-氯吡啶

向苯基甲醇(100 μL，0.966 mmol)於DMF (966 μL)中之溶液中添加NaH (39.4 mg，0.985 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，隨後添加製備物156A (31.3 mg，0.193 mmol)。2小時之後，反應用水淬滅。反應混合物用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (2×)萃取水相。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。將粗材料溶解於最少量之CH_2Cl_2中且層析。藉由矽膠層析使用ISCO機器(12 g管柱，30 mL/min，0-100% EtOAc/己烷歷時19分鐘，t_r=8.5分鐘)純化，得到製備物154B (26.3 mg，0.113 mmol，58.3%產率)。ESI MS $(M+H)^+$ = 234.4。

【0306】

實例154：

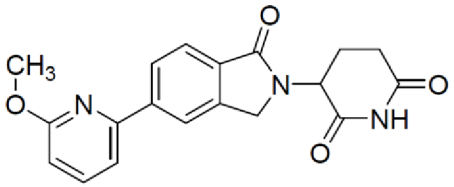
向小瓶中饋入5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(54.4 mg，0.122 mmol)、製備物154B (26 mg，0.111 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (12.86 mg，0.011 mmol)及$NaHCO_3$ (0.5 M水性溶液) (668 μL，0.334 mmol)，隨後饋入二噁烷(556 μL)。將小瓶密封，抽氣且用N_2回填。反應混合物在130℃下微波處理15分鐘。用EtOAc (3×)萃取反應混合物。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到橙色殘餘物，將其在高真空下進一步乾燥。將粗材料溶解於1.6 mL AcOH中且添加苯磺酸(19.36 mg，0.122 mmol)。將反應混合物密封且在微波中在155℃下加熱10分鐘。濃縮反應混合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗材料：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在8% B下保持0分鐘，8-48% B歷

時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到實例154 (1.2 mg，2%)。ESI MS $(M+H)^+$ = 442.2。HPLC峰t_r = 1.76分鐘。純度=99%。(分析型HPLC方法2)。

【0307】

實例155

3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



(155)

製備物155A：4-碘-2-甲基苯甲酸甲酯

在室溫下向4-胺基-2-甲基苯甲酸甲酯(4.5 g，27.2 mmol)於DMSO (75 mL)中之溶液中添加固體亞硝酸鈉(3.76 g，54.5 mmol)。使反應混合物在油浴中升溫至40℃。向其中逐滴添加碘化氫(55%水溶液，25.3 g，109 mmol)於DMSO (38 mL)中之溶液。在添加完成之後，使反應混合物在40℃下攪拌15分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，傾入水/乙醚(300 mL/300 mL)中。在攪拌下向其中緩慢添加硫代硫酸鈉，直至混合物脫色且各層分離。再次用乙醚萃取水層。將合併之有機物再次用硫代硫酸鈉於水中之稀溶液(約2 g於100 mL水中)洗滌，隨後用水(100 mL)洗滌，隨後用鹽水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。反應以相同規模重複且在相同方案下處理。合併來自兩次操作之粗產物且藉由ISCO (330 g管柱，5% EtOAc/Hex；等度)純化，得到呈油狀之製備物155A，13.44 g (89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.64-7.61

(m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

【0308】

製備物155B：2-(溴甲基)-4-碘苯甲酸甲酯

向製備物155A (17.85 g，64.7 mmol)於乙酸異丙酯(211 mL)中之溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(14.96 g，84 mmol)及AIBN (0.265 g，1.616 mmol)。將所得懸浮液置於預加熱70℃浴中。在反應混合物上方維持極緩慢氮氣流(經由注射器輸入，經由另一注射器輸出至起泡器中)以輔助移除溴。在70℃下加熱反應混合物5小時，冷卻至室溫且濃縮。在乙醚下攪拌所得固體且過濾以移除固體，用乙醚沖洗。丟棄固體。用亞硫酸鈉(5 g)於水(400 mL)中之溶液洗滌醚，分成兩次洗滌，隨後用水，隨後鹽水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。材料藉由Isco (2% EtOAc/Hex，保持5分鐘，隨後升至7%等度)純化，得到呈膠狀固體狀之不純產物。將材料懸浮於最少己烷中。將所得固體收集於布赫納漏斗(Buchner funnel)中，得到13.3 g (58%產率)製備物155B。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0309】

製備物155C：3-(5-碘-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

向3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(5.15 g，31.3 mmol)於乙腈(95 mL)中之懸浮液中添加許尼希氏鹼(10.9 mL，62.5 mmol)。攪拌5分鐘後，反應混合物用呈小份固體之製備物157B (10.09 g，28.4 mmol)經5分鐘處理。在室溫下攪拌1小時之後，反應容器裝配有回流冷凝器，在油浴中緩慢升溫至70℃，且保持在該溫度下2天。將反應混合物冷卻至室溫且攪拌隔

夜。在布赫納漏斗中收集所得沈澱物，用額外乙腈沖洗。風乾固體，得到8.9 g (85%產率)呈白色粉末狀之製備物155C。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H)。

【0310】

實例155：

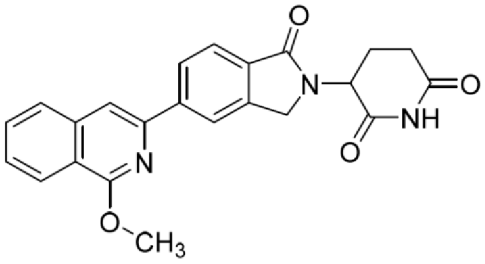
向含有製備物155C (18.5 mg，50 μmol)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)吡啶(23.5 mg，100 μmol)及XPhos Pd G2 (2.0 mg，2.5 μmol)於DMF (500 μL)中之懸浮液(脫氣)的氮氣沖洗小瓶中添加磷酸三鉀(21.2 mg，100 μmol)。反應混合物在微波反應器中在90℃下攪拌。在3小時之後，過濾反應混合物，用EtOAc (5 mL)稀釋，且用氯化銨飽和水溶液(2 mL)洗滌。水相用EtOAc (5 mL)反萃取，且在真空中濃縮合併之有機層。粗材料經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在13% B下保持0分鐘，13-53% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃)純化，得到4.9 mg (28%產率)實例155。LCMS (分析型HPLC方法1)：T_{Ret} = 1.44分鐘；m/z = 352.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.14 (br dd, *J*=13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H),

2.98-2.86 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)。

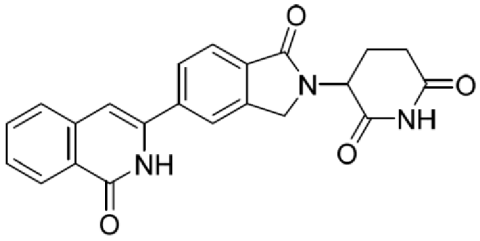
【0311】

實例156及157

3-[5-(1-甲氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156)及3-[1-側氧基-5-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156)



(156)



(157)

製備物156A：3-溴-1-甲氧基異喹啉

在110℃加熱組中攪拌1,3-二溴異喹啉(215 mg，750 μmol)及甲醇鈉(40.5 mg，750 mmol)於甲苯(3.0 mL)中之懸浮液。在1.5小時及5小時時，再添加額外部分之甲醇鈉(203 mg，3750 μmol)。在20.5小時之總時間之後，使反應混合物冷卻至室溫，用水(0.1 mL)淬滅，且在真空中濃縮。將粗產物溶解於少量DCM中，吸附於SiO_2塞上，且藉由急驟層析(SiO_2，40 g管柱，1% EtOAc/己烷，等度，40 mL/min)純化，得到160 mg (90%產率)呈白色固體狀之製備物156A。MS (ES)：m/z = 238.1，240.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 8.19 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J*=8.3, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H)。

【0312】

實例156及157：

向製備物156A (40.0 mg，0.168 mmol)及製備物1B (149 mg，0.336 mmol)於1,4-二噁烷(0.50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(46.4 mg，0.336 mmol)於水(336 μL)中之溶液。抽氣反應容器且用氮氣回填3次，隨後添加$PdCl_2$(dppf) (6.2 mg，8.4 μmol)。所得混合物在100℃下攪拌。45分鐘後，過濾反應混合物，用EtOAc (5 mL)稀釋，且用氯化銨飽和水溶液(2 mL)洗滌。水相用EtOAc (5 mL)反萃取，且在真空中濃縮合併之有機層。將粗中間物懸浮於乙腈(840 μL)中，隨後添加苯磺酸(26.6 mg，168 μmol)。所得混合物在90℃下攪拌。3小時之後，添加第二部分之苯磺酸(26.6 mg，168 μmol)且在90℃下恢復攪拌。在4.5小時的總時間之後，使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。粗材料經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在7% B下保持0分鐘，7-69% B歷時30分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃)純化，得到實例156 (14.8 mg，22%產率)。LCMS (分析型HPLC方法1)：T_{Ret} = 1.9分鐘；m/z = 402.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.15 (br dd, *J*=13.5, 4.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H)。

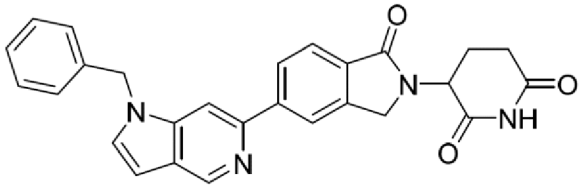
【0313】自同一製備物分離第二產物：實例157 (14.3 mg，22%產率)。LCMS (分析型HPLC方法1)：T_{Ret} = 1.26分鐘；m/z = 388.2

[M+H]$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J*=8.1, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.13 (br dd, *J*=13.4, 4.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)。

【0314】

實例158

3-(5-{1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



(158)

製備物158A：1-苯甲基-6-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

向6-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(76 mg，500 μmol)及碳酸鉀(138 mg，1.00 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之懸浮液中添加溴甲苯(65 μL，550 μmol)。所得混合物在80℃下攪拌。在20小時之後，添加第二部分之溴甲苯(24 μL，200 μmol)，隨後在80℃下恢復攪拌。在24小時之總時間之後，使反應混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。粗材料經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在13% B下保持0分鐘，13-53% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃)純化。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。材料經由製備型HPLC (管柱：XBridge

C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+乙酸銨；梯度：在28% B下保持0分鐘，28-68% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃)進一步純化，得到20.1 mg (17%產率)製備物158A。MS (ES)：m/z = 243.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 8.68 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.22 (t, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.63 (dd, *J*=3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H)。

【0315】

實例158：

向製備物158A (20.1 mg，0.083 mmol)及製備物1B (55.2 mg，0.124 mmol)於1,4-二噁烷(0.50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(22.9 mg，0.166 mmol)於水(0.33 mL)中之溶液。抽氣反應容器且用氮氣回填3次，隨後添加XPhos Pd G2 (3.3 mg，4.14 μmol)。所得混合物在100℃下攪拌。在4.5小時之後，過濾反應混合物，用EtOAc (5 mL)稀釋，且用氯化銨飽和水溶液(2 mL)洗滌。水相用EtOAc (5 mL)反萃取，且在真空中濃縮合併之有機層。將粗殘餘物懸浮於乙腈(1.0 mL)中，隨後添加苯磺酸(26.2 mg，0.166 mmol)。所得混合物在90℃下攪拌。在15小時之後，使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。粗材料經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸；梯度：在4% B下保持0分鐘，4-44% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃)純化，得到15.9 mg (40%產率)實例158。LCMS (分析型HPLC方法1)：T_{Ret} = 1.25分鐘；m/z = 451.2

[M+H]$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.02 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.15 (dd, *J*=13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=17.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

【0316】

實例159-161

表6中之化合物係根據針對實例157所描述之程序，使用適當芳基氯製備：

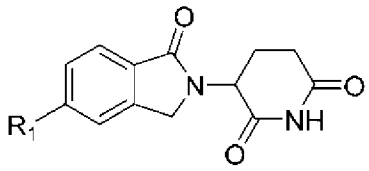
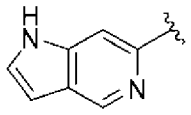
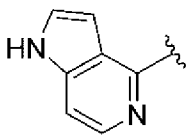
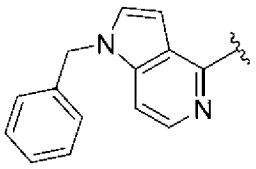


表6

實例編號	R_1	HPLC[a] T_{Ret} (分鐘)	LC/MS (M+H)	^{1}H NMR
159		0.99	361.3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.14 (dd, J=13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)
160		0.92	361.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 8.32 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.18 (br dd, *J*=13.4, 5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H)

161		1.24	451.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.02 (br s, 1H), 8.32 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.13 (br dd, *J*=12.5, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。

【0317】

實例162-166

表7中之化合物係根據針對實例144所描述之程序，使用適當芳基溴來製備：

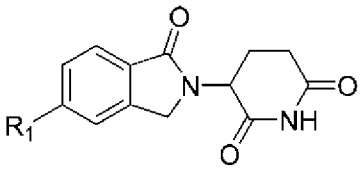
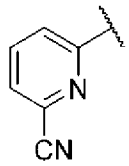
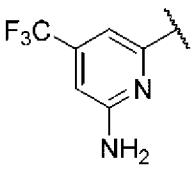
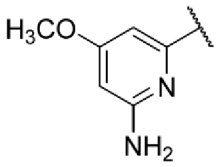
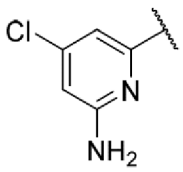
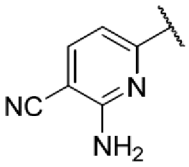


表7

實例編號	R_1	HPLC[a] T_{Ret} (分鐘)	LC/MS (M+H)	^{1}H NMR
162		1.25	347.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) d 11.02 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=17.1 Hz, 1H),3.01-2.88 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H)
163		1.54	404.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) d 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.04-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)

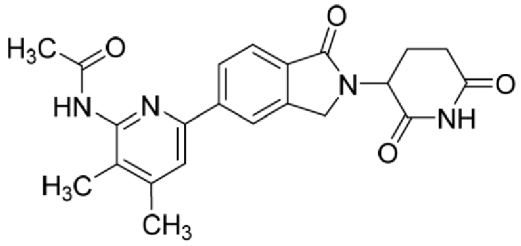
164		1.15	367.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.04-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)
165		1.05	372.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) Shift 11.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H)
166		1.15	361.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d 11.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 5.15 (br dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H)

[a]使用分析型HPLC方法1之HPLC滯留時間。

【0318】

實例167

N-(6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)乙醯胺



(167)

向實例151 (20 mg，0.046 mmol)溶解於DCM (3 mL)中之溶液中添加乙醯氯(5.37 mg，0.068 mmol)，隨後添加許尼希氏鹼(0.016 mL，0.091 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時，且隨後濃縮至乾燥。將所

獲得之殘餘物溶解於1.5 mL $PhSO_3H$於AcOH中之2 M溶液中，且在130℃下微波處理0.5小時，且隨後藉由製備型HPLC方法1純化，得到49%產率之標題產物。

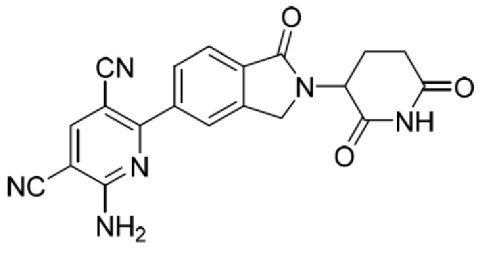
【0319】 製備型HPLC方法：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水+10 mM乙酸銨；梯度：在15% B下保持0分鐘，15-50% B歷時25分鐘，隨後在100% B下保持6分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。

【0320】 MS (ES): m/z = 407.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01-10.09 (m, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.21 (br d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.79-7.85 (m, 2 H) 5.10-5.17 (m, 1 H) 4.51-4.58 (m, 1 H) 4.38-4.46 (m, 1 H) 2.88-2.99 (m, 1 H) 2.63 (br d, *J*=18.66 Hz, 1 H) 2.41-2.46 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.10-2.10 (m, 1 H) 2.10 (br s, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.00-2.07 (m, 1 H)。

【0321】

實例168

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈



(168)

製備物168A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在室溫下向在密封管中的(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(750 mg，1.688 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-胺基-6-氯吡啶-3,5-二甲腈(271 mg，1.519 mmol)，隨後添加碳酸鉀(583 mg，4.22 mmol))之水(1 mL)溶液。在大氣壓下(在氮氣下)使反應混合物脫氣15分鐘。在室溫下在氮氣下向此反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(68.9 mg，0.084 mmol)且再次脫氣5分鐘。密封管，加熱至100℃且使其攪拌2小時。藉由TLC監測反應進程。使反應混合物冷卻至室溫。經由布赫納漏斗中之矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到950 mg粗物質，其藉由矽膠管柱層析(Isolera)使用50至80% EtOAc-己烷作為溶離劑純化，得到呈淺黃色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(500 mg，1.003 mmol，59.4%)。

【0322】

實例168：

經由在微波中向(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(500 mg，1.086 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(172 mg，1.086 mmol)。將反應混合物密封且在微波反應器中在120℃下照射30分鐘。反應完成後(藉由LCMS監測)，固體在冷卻至室溫後沈澱。經由布赫納漏斗過濾固體且在真空下乾燥，得到呈淺黃色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(195 mg，0.484 mmol，44.6%)。

【0323】 LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨。移動相B：ACN。流動速率：1.0 mL/min；純

度= 96.95% (RT = 1.07分鐘)。

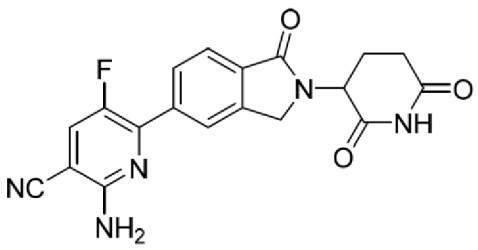
【0324】 HPLC：管柱：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，移動相A：0.05% TFA水溶液。移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；純度= 95.9% (RT = 5.95分鐘)。

【0325】 ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.20 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H)。

【0326】

實例169

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-氟菸鹼腈



(169)

製備物169A：(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯

在氮氣氛圍下向(S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(5g，12.59 mmol)於1,4-二噁烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(3.71 g，37.8 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(4.79 g，18.88 mmol)。用N_2氣體使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.028 g，1.259 mmol。在80℃下加熱所得反應混合物4小

時。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，濾液用EtOAc (450 mL)及水(200 mL)稀釋且分離各層。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質(15 g)，其藉由矽膠管柱層析(Isolera)使用50至60% EtOAc-己烷作為溶離劑純化，得到呈淡紅色固體狀之(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(4.6 g，8.38 mmol，66.6%)。

【0327】

製備物169B. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在室溫下向在密封管中的(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(500 mg，1.125 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加2-胺基-6-氯-5-氟菸鹼腈(174 mg，1.013 mmol)，隨後添加碳酸鉀(389 mg，2.81 mmol))之水(0.8 mL)溶液。使用氮氣使反應混合物脫氣15分鐘。在室溫下在氮氣下向此反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(45.9 mg，0.056 mmol)且再次脫氣5分鐘。密封管，加熱至100℃且使其攪拌2小時。藉由TLC及LCMS監測反應進程。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液，得到650 mg粗物質，其藉由矽膠管柱層析(Isolera)使用50%至80% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淡黃色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(300 mg，0.604 mmol，53.6%)。

【0328】

實例169：

向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(300 mg，0.662 mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(105 mg，0.662 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在120℃下照射30分鐘。藉由LCMS監測反應進程。反應完成後，在減壓下濃縮混合物，得到400 mg粗物質，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-氟菸鹼腈甲酸鹽(56 mg，0.127 mmol，19.20%產率)。

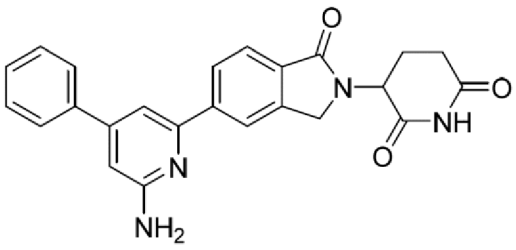
【0329】製備型HPLC方法細節：管柱：YMC C18 (250×20) mm，5 μm，移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0330】分析資料：HPLC：管柱：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，移動相A：0.05% TFA水溶液，移動相B：ACN，流速：1.0 mL/min。RT = 7.243分鐘。純度=96.46%。LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT= 1.11分鐘，純度= 98.01%。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.60 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H)。

【0331】

實例170

3-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(170)

製備物170A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.5 g，1.125 mmol)、6-氯-4-苯基吡啶-2-胺(0.184 g，0.900 mmol)及碳酸鉀(0.389 g，2.81 mmol)之混合物在密封管中經預先脫氣之1,4-二噁烷(16 mL)及水(4 mL) (4:1)處理。用N_2吹掃反應混合物10分鐘，隨後添加$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$加合物(0.046 g，0.056 mmol)。立即密封管且在100℃下攪拌3小時。反應完成後，使反應容器冷卻至環境溫度。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，經由矽藻土床過濾，且在真空中濃縮，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用0-20%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.291 g，0.549 mmol，48.8%)。

【0332】

實例170：

向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯1 (125 mg，0.257 mmol)於乙腈(1.6 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(40.6 mg，0.257 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在120℃下照射30分鐘。反應完成後，在減壓下

濃縮混合物，得到350 mg粗物質，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之3-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13 mg，0.030 mmol，11.8%)。

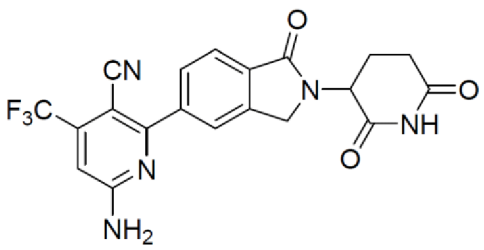
【0333】 製備型純化方法細節：管柱：YMC C18 (250×20) mm，5 μm，移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0334】 分析資料：HPLC：管柱：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，移動相A：0.05% TFA水溶液，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min。RT = 5.248分鐘。純度=96.4%。LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT= 1.10分鐘，純度= 92.45%。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.45 (bs, 2H), 5.15 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H)。

【0335】

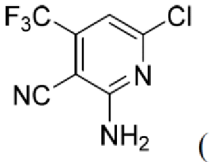
實例171

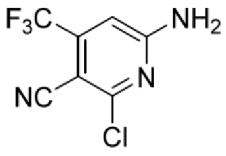
6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼-腈



(171)

製備物171A及171B：2-胺基-6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈及6-胺基-2-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈


(171A)


(171B)

在50 mL *Tinyclave*中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈(650 mg，2.70 mmol)及氫氧化銨(1.050 mL，27.0 mmol)於乙醇(10 mL)中之充分攪拌溶液在50℃下加熱12小時。反應完成後，在減壓下濃縮溶劑，得到粗材料。此藉由急驟矽膠(230至400目)管柱層析使用10%至30% EtOAc/石油醚純化，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈- 171A (30 mg，0.126 mmol，4.67%)。第二化合物以40% EtOAc/石油醚溶離，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈- 171B (301 mg，1.267 mmol，47.0%)。

【0336】

製備物171C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(600 mg，1.350 mmol)及6-胺基-2-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈- 171B (299 mg，1.350 mmol)之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉水溶液(284 mg，3.38 mmol，2 M，1 mL)。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (46.8 mg，0.041 mmol)，且在微波反應器中在120℃下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc

(2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(401 mg，0.755 mmol，55.9%)。

【0337】

實例171

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(400 mg，0.794 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加苯磺酸(126 mg，0.794 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱內容物2小時。在反應完成之後，在減壓下自反應混合物移除過量溶劑，得到粗化合物。藉由使用製備型HPLC進行純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼腈(177.94 mg，0.413 mmol，52.0%)。

【0338】製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1%TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

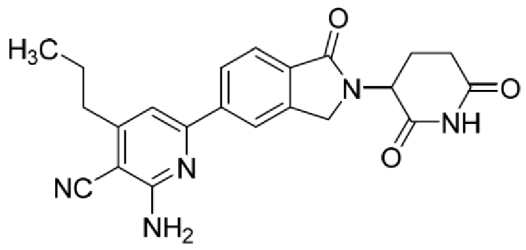
【0339】分析資料：LCMS：Column-XBridge C8 (50×4.6 mm) 5 μm，波長：220 nm；移動相- 0.1% TFA水溶液+乙腈。RT=1.96分鐘。MS (ES)：m/z= 430.0 $(M+H)^+$。純度99.42%。HPLC：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min。RT = 7.14分鐘，純度：99.69%。^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 4.80, 13.40 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H)。

【0340】

實例172

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈



(172)

製備物172A. 6-羥基-2-側氧基-4-丙基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈

在密封管中，將KOH (3.55 g，63.2 mmol)緩慢添加至3-側氧基己酸乙酯(10 g，63.2 mmol)及2-氰基乙醯胺(5.31 g，63.2 mmol)於乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中。在85℃下攪拌混合物18小時。在反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫。濾出所沈澱之固體且使其可溶於溫水(100 mL)中。溶液使用40 mL 4 N HCl酸化，得到灰白色殘餘物，將其濾出且用水及冷二乙醚洗滌。將固體殘餘物在真空中乾燥，得到呈灰白色粉末狀之6-羥基-2-側氧基-4-丙基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(7.5 g，41.8 mmol，66.2%)。

【0341】

製備物172B. 2,6-二氯-4-丙基菸鹼腈

於密封管中在氮氣氛圍下在室溫下將磷醯氯(10 mL)逐滴添加至6-羥基-2-側氧基-4-丙基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(3 g，16.84 mmol)及氯化四甲

銨(3.69 g，33.7 mmol)之混合物中。隨後在145℃下加熱混合物20小時。在20小時之後，TLC分析指示起始材料完全耗盡。隨後將反應混合物冷卻至室溫，傾倒在碎冰上且攪拌2小時。溶液用乙酸乙酯(150 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到呈黏稠糖漿狀之2,6-二氯-4-丙基菸鹼腈(2.6 g，12.07 mmol，71.7%)。

【0342】

製備物172C及172D. 2-胺基-6-氯-4-丙基菸鹼腈及6-胺基-2-氯-4-丙基菸鹼腈

在環境溫度下，向含有2,6-二氯-4-丙基菸鹼腈(2.0 g，9.30 mmol)於乙醇(25 mL)中之充分攪拌溶液的50 mL *Tinyclave*燒瓶中添加NH_3水溶液(15 mL)。隨後在50℃下加熱反應混合物16小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮溶劑，得到呈區位異構混合物之產物。粗材料藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用10%至15% EtOAc/石油醚純化，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-4-丙基菸鹼腈- 171C (170 mg，0.864 mmol，9.29%產率)。第二異構體以30% EtOAc濃度溶離，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-氯-4-丙基菸鹼腈- 171D (340 mg，1.732 mmol，18.62%產率)。

【0343】

製備物172E. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(250 mg，0.562 mmol)及2-胺基-6-氯-4-丙基菸鹼腈(100 mg，0.511 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的10 mL微波小瓶中添加碳

酸氫鈉(129 mg，1.533 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (59.1 mg，0.051 mmol)，且在MW反應器中在微波照射下在120℃下加熱所得反應混合物1小時。隨後將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(20 mL)洗滌。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗材料藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用50%至60% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(130 mg，0.152 mmol，29.8%)。

【0344】

實例172

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(75 mg，0.157 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(24.84 mg，0.157 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在130℃下照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈TFA (55 mg，0.106 mmol，67.5%產率)。

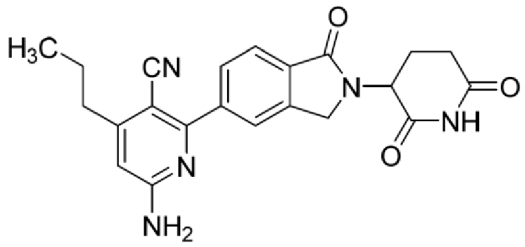
【0345】 製備型HPLC方法細節：管柱：XSelect C18 (150×19) mm，5 μm；移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0346】分析資料：LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨。移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT = 1.826，MS (ES)：*m/z* = 404.2 $[M+H]^+$。HPLC純度：管柱：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm；移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN。流動速率：1.0 mL/min；RT= 6.927分鐘；HPLC純度：99.68%。^{1}HNMR: 400 MHZ (DMSO): δ 11.01 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.15 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.46-2.33 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.60 Hz, 3H). ^{19}FNMR: 400 MHZ (DMSO): *δ* -74.52。

【0347】

實例173

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈



(173)

製備物173A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(250 mg，0.562 mmol)及6-胺基-2-氯-4-丙基菸鹼腈- 172D (100 mg，

0.511 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉(129 mg，1.533 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (59.1 mg，0.051 mmol)，且在MW反應器中在微波照射下將所得反應混合物加熱至120℃，持續1小時。隨後將反應混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(20 mL)洗滌。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗材料藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用50%至60% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(205 mg，0.388 mmol，76%)。

【0348】

實例173

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(200 mg，0.419 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(66.2 mg，0.419 mmol)。將反應小瓶密封且在130℃下於微波中照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈TFA (49 mg，0.093 mmol，22.3%)。

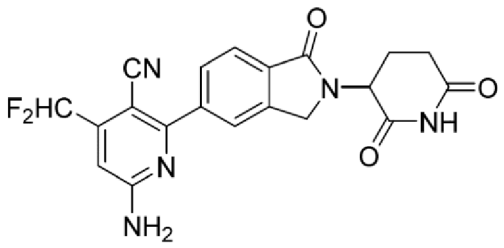
【0349】製備型HPLC方法細節：管柱：XSelect C18 (150×19) mm，5 μm；移動相A：0.1% TFA水溶液；移動相B：乙腈；流動速率：15 mL/min。

【0350】分析資料：LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；RT = 1.340，MS (ES)：*m/z* = 404.2 $[M+H]^+$。HPLC純度：管柱：XBridge C8 (50×4.6) mm，3.5 μm；移動相：A:0.1% TFA水溶液；移動相B：乙腈；流動速率：2.0 mL/min；RT= 2.788分鐘。純度：99.83%。^{1}HNMR: 400 MHz (DMSO): δ 11.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.12 (br s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 4.80, 13.40 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.20, 52.80 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.66 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.20 Hz, 3H). ^{19}FNMR: 400 MHZ (DMSO): *δ* -74.73。

【0351】

實例174

6-胺基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈



(174)

製備物174A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(300 mg，0.614 mmol)及6-胺基-2-氯-4-(二氟甲基)菸鹼腈(125 mg，0.675 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉

(155 mg，1.842 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (71.0 mg，0.061 mmol)且在MW反應器中在微波照射下在120℃下加熱所得反應混合物1小時。隨後將反應混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(20 mL)洗滌。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗物質藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用40-50% EtOAc/石油醚純化，得到呈黏稠褐色糖漿狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(195 mg，0.367 mmol，59.7%)。

【0352】

實例174

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(200 mg，0.412 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(65.2 mg，0.412 mmol)。將反應小瓶密封且在130℃下於微波中照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(55 mg，0.133 mmol，32.4%)。

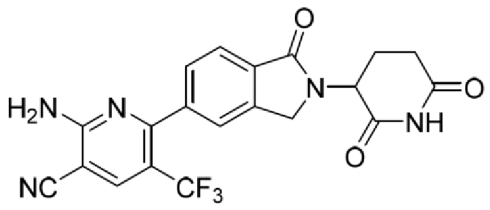
【0353】 製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C18 (250×19) mm，5 μm；移動相A：0.1%甲酸水溶液；移動相B：乙腈；流動速率：15 mL/min。

【0354】分析資料：LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm；移動相A：5 mm甲酸銨；移動相B：ACN：流動速率：1.0 mL/min；RT = 1.153，MS (ES)：*m/z* = 412.2 $[M+H]^+$。HPLC純度：管柱：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm；移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；RT= 5.230分鐘。純度：99.85%。^{1}HNMR: 400 MHz (DMSO): δ 11.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.15 (t, J = 53.60 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 17.60, 52.00 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H)。

【0355】

實例175

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)菸鹼-腈



(175)

製備物175A及175B. 2-胺基-6-氯-5-(三氟甲基)菸鹼腈及6-胺基-2-氯-5-(三氟甲基)菸鹼腈

向2,6-二氯-5-(三氟甲基)菸鹼腈(800 mg，3.32 mmol)於乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化銨(10 mL，257 mmol)。在壓力容器中在50℃下加熱反應混合物。48小時後，使混合物在冰浴中冷卻且在減壓下濃縮所得混合物，得到1 g粗物質，使用10-20% EtOAc-己烷作為溶離劑對其進行矽膠管柱層析(Isolera)純化，獲得呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-

5-(三氟甲基)菸鹼腈及6-胺基-2-氯-5-(三氟甲基)菸鹼-腈(250 mg，71.0%)之區位異構混合物。

【0356】

製備物175C及175C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯及(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在室溫下向(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(400 mg，0.900 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加2-胺基-6-氯-5-(三氟甲基)菸鹼腈(180 mg，0.810 mmol)，隨後添加碳酸鉀(311 mg，2.251 mmol))之水(0.5 mL)溶液。使用氮氣使反應混合物脫氣15分鐘。在氮氣下向此反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(36.8 mg，0.045 mmol)且再次脫氣5分鐘。密封管，加熱至100℃且使其攪拌2小時。藉由TLC監測反應進程。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，得到850 mg粗物質，使用60至70% EtOAc-石油醚作為溶離劑對其進行矽膠管柱層析(Isolera)純化，得到呈褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(150 mg，0.281 mmol，31.2%)之混合物。

【0357】

實例175

向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯及(S)-5-胺基-4-(5-

(6-胺基-3-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(150 mg，0.397 mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(62.8 mg，0.397 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在120℃下照射1小時。在減壓下濃縮混合物，得到250 mg粗物質，其藉由製備型HPLC純化，得到兩種區位異構體。

【0358】製備型HPLC方法細節：管柱：Sunfire C18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

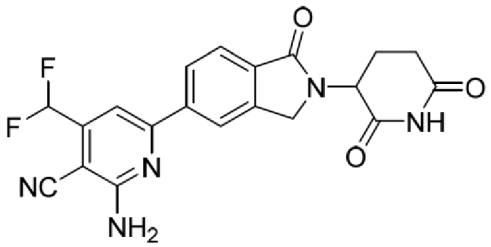
【0359】以下區位異構體1之分析資料：呈淺黃色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-(三氟-甲基)菸鹼腈(7 mg，0.016 mmol，4.0%)。HPLC：管柱：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，移動相A：0.05% TFA水溶液，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min。RT = 6.891分鐘。純度=97.63%。LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT= 1.51分鐘，純度 = 99.47%。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 4.80, 13.40 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.06-2.07 (m, 1H)。

【0360】

實例176

2-胺基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-

基)菸鹼腈



(176)

製備物176A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(475 mg，1.069 mmol)及2-胺基-6-氯-4-(二氟甲基)菸鹼腈(218 mg，1.069 mmol)於無水1,4-二噁烷(9.0 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加2.0 M碳酸氫鈉(225 mg，2.67 mmol)之水(1.0 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (37.1 mg，0.032 mmol)，且在微波反應器中在120℃加熱所得反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。將此物質與先前批次粗物質(102 mg)混合且藉由矽膠管柱層析(Biotage)，使用0至100%乙酸乙酯/石油醚來純化，得到呈褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(301 mg，0.447 mmol，41.8%)。

【0361】

實例176

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-

4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(300 mg，0.618 mmol)於無水乙腈(3.0 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加苯磺酸(98 mg，0.618 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱內容物2小時。在反應完成之後，在減壓下自反應混合物移除過量溶劑，得到粗化合物。使用製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(101.20 mg，0.244 mmol，39.5%)。

【0362】製備型純化方法細節：管柱：XBridge C18 (250×19) mm，5 μm，移動相A：0.1%TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

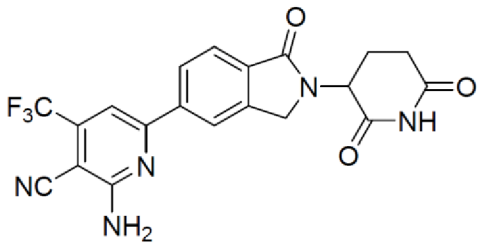
【0363】分析資料：LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT= 1.49分鐘，純度= 92.25%。MS (ES)：m/z= 412.2 $(M+H)^+$。HPLC：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min。RT = 7.14分鐘，純度：99.29%。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 1.20, 8.00 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.17 (t, J = 54.00 Hz, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H)。

【0364】

實例177

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲

基)菸鹼-腈



(177)

製備物177A. 2-胺基-6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈

在50 mL *Tinyclave*中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈(2.0 g，8.30 mmol)及氫氧化銨(1.616 mL，41.5 mmol)於乙醇(20 mL)中之充分攪拌溶液在50℃下加熱12小時。反應完成後，在減壓下濃縮溶劑，得到粗材料。此藉由急驟矽膠(230至400目)管柱層析使用10%至30% EtOAc/石油醚純化，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈- 177A (61 mg，0.265 mmol，3.20%)。

【0365】

製備物177B. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有2-胺基-6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈(90 mg，0.406 mmol)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(180 mg，0.406 mmol)之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加2.0 M碳酸氫鈉(85 mg，1.015 mmol)之水(0.2 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (14.08 mg，0.012 mmol)，且在微波反應器中在120℃下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用90%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈淡褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(130 mg，0.167 mmol，41.1%)。

【0366】

實例177

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(130 mg，0.258 mmol)於無水乙腈(2.0 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加苯磺酸(40.8 mg，0.258 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱內容物2小時。如LCMS所指示反應完成後，在減壓下自反應混合物移除過量溶劑，得到粗化合物。使用製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼腈(45 mg，0.101 mmol，39.0%)。

【0367】製備型HPLC方法細節：管柱：Sunfire C18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

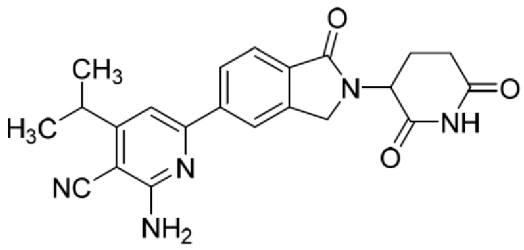
【0368】分析資料：LCMS：管柱- Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm，移動相A：5 mM甲酸銨，及移動相B：ACN。RT=1.96分鐘。MS (ES)：m/z= 428.2 $(M-H)^+$。LCMS純度99.91%。HPLC：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min。RT = 7.14分鐘，純度：96.11%。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 8.33-8.30 (m,

2H), 7.88 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.40 Hz, 3H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H)。

【0369】

實例178

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈



(178)

製備物178A及178B. 2-胺基-6-氯-4-異丙基菸鹼腈及6-胺基-2-氯-4-異丙基菸鹼腈

在環境溫度下向含有2,6-二氯-4-異丙基菸鹼腈(1.0 g，4.65 mmol)於乙醇(10 mL)中之充分攪拌溶液的50 mL *Tinyclave*燒瓶中添加氫氧化銨水溶液(40 mL，1027 mmol)。在50℃下加熱反應混合物16小時。在反應完成之後，在減壓下濃縮溶劑，得到呈區位異構混合物之粗物質。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用20%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-4-異丙基菸鹼腈- 178A (0.1 g，0.504 mmol，10.8%)及6-胺基-2-氯-4-異丙基菸鹼腈- 178B (0.24 g，1.173 mmol，25.2%)。

【0370】

製備物178C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.2 g，0.45 mmol)、2-胺基-6-氯-4-異丙基菸鹼腈(0.088 g，0.45 mmol)及2-胺基-6-氯-4-丙基菸鹼腈(100 mg，0.511 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的10 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉(0.095 g，1.13 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.052 g，0.045 mmol)且所得反應混合物在120℃下MW下加熱1小時。冷卻後，將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗物質藉由急驟矽膠(230至400目)管柱層析(Biotage，用50-60%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化，得到呈淡褐色液體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.12 g，0.174 mmol，38.7%)。

【0371】

實例178

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.12 g，0.251 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(0.040 g，0.251 mmol)。將反應小瓶密封且在130℃下於微波中照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。產物藉由製備型HPLC純化。將溶離份凍乾，得到2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈TFA (35 mg，0.062 mmol，

24.87%產率)。

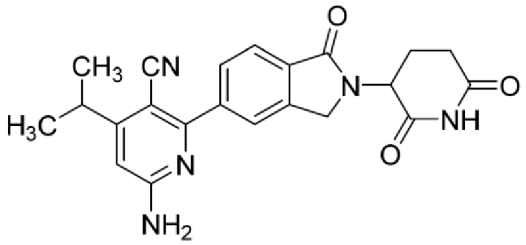
【0372】 製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C-18 (150×19) mm 5 μm；移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0373】 分析資料：LCMS：RT=1.78分鐘。ACN/H_2O+甲酸銨，Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm，(波長= 220 nm)；MS (ES)：m/z= 404.2 $[M+1]^+$。HPLC：移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流速：1.0 mL/min。Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm，RT = 6.75min，純度：95.55%。Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，RT = 7.20min，純度：92.39%。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (bs, 2H), 5.14-5.18 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.60 Hz, 6H)。

【0374】

實例179

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈



(179)

製備物179A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧

基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.2 g，0.450 mmol)及6-胺基-2-氯-4-異丙基菸鹼腈(0.088 g，0.450 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉(0.095 g，1.125 mmol)之脫氣水(2 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而進一步脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.052 g，0.045 mmol)。在MW照射下在120℃下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗物質藉由急驟矽膠(230至400目)管柱層析(Biotage，用50-60%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化，得到呈淡褐色液體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.13 g，0.220 mmol，48.9%)。

【0375】

實例179

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-4-異丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.13 g，0.272 mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(0.043 g，0.272 mmol)。將反應小瓶密封且在MW照射下在130℃下加熱1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由使用製備型HPLC進行純化，且將純溶離份凍乾，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-

(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈(23 mg，0.056 mmol，20.43%產率)。

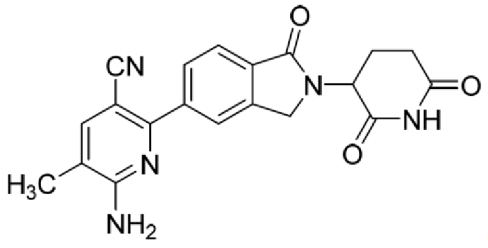
【0376】製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C-18 (150 x19) mm 5 µm。移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：乙腈，流速：15 mL/min。

【0377】分析資料：LCMS：管柱- Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 µm，波長= 220 nm；移動相：5 mM甲酸銨水溶液+乙腈。RT=1.43分鐘。MS (ES)：m/z = 404.2 $[M+1]^+$。HPLC：移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN:0.05%TFA水溶液；流動速率：1.0 mL/min。Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 µm，RT = 5.14分鐘，純度：95.55%。Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 µm，RT = 5.78分鐘，純度：92.39%。^{1}HNMR 400 MHZ (DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 1H), 2.97-2.98 (m, 1H), 2.64- 2.68 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 6H)。

【0378】

實例180

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲基菸鹼腈



(180)

製備物180A. 1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶

在0℃下且在氮氣氛圍下，向含有6-氯-5-甲基菸鹼腈(2.0 g，13.11 mmol)於無水二氯甲烷(20 mL)中之充分攪拌溶液之100 mL單頸圓底燒瓶中添加三氟乙酸酐(1.851 mL，13.11 mmol)及過氧化脲(1.233 g，13.11 mmol)。在環境溫度下攪拌所得反應混合物12小時。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，用10%飽和碳酸氫鹽溶液(50 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(2×100 mL)萃取水層。合併有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用60% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶(1.01 g，5.32 mmol，40.6%)。

【0379】

製備物180B. 2,6-二氯-5-甲基菸鹼腈

在90℃下加熱1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶(1.0 g，5.93 mmol)於$POCl_3$ (5.53 mL，59.3 mmol)中之溶液3小時。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮以移除過量$POCl_3$。將殘餘物傾入碎冰(50 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用20% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之2,6-二氯-5-甲基菸鹼腈(0.890 g，4.03 mmol，67.9%)。

【0380】

製備物180B. 6-胺基-2-氯-5-甲基菸鹼腈

在50 mL *Tinyclave*中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈(2.0 g，8.30

mmol)及氫氧化銨(1.616 mL，41.5 mmol)於乙醇(20 mL)中之充分攪拌溶液在50℃下加熱12小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑，得到粗材料。此藉由急驟矽膠(230至400目)管柱層析使用10%至30% EtOAc/石油醚純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-氯-5-甲基菸鹼腈(135 mg，0.746 mmol，15.5%)及2-胺基-6-氯-5-甲基菸鹼腈- 181B (25 mg，0.115 mmol，2.4%)。

【0381】

製備物180C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在氮氣氛圍下向含有6-胺基-2-氯-5-甲基菸鹼腈- 180B (130 mg，0.776 mmol)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(345 mg，0.776 mmol)之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加2.0 M碳酸氫鈉(163 mg，1.939 mmol)之水(0.3 mL)溶液，且所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (26.9 mg，0.023 mmol)，且在微波反應器中在120℃下加熱所得反應混合物1小時。藉由TLC及LCMS監測反應進程。隨後將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2×30 mL)萃取。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用90%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(302 mg，0.629 mmol，81%)。

【0382】

實例180

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(300 mg，0.667 mmol)於無水乙腈(3.0 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加苯磺酸(106 mg，0.667 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱內容物2小時。如LCMS所指示反應完成後，在減壓下自反應混合物移除過量溶劑，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗材料，得到呈灰白色固體狀之6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲基菸鹼腈TFA (121 mg，0.244 mmol，36.5%)。

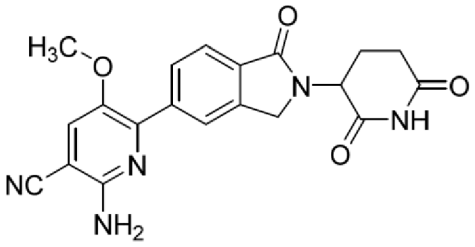
【0383】 製備型HPLC方法細節：管柱：XSelect C18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0384】 分析資料：LCMS：管柱- XBridge C8 (50×4.6 mm) 3.5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：0.1% TFA/ACN。RT=1.38分鐘。MS (ES)：m/z= 376.1 $(M+H)^+$。LCMS純度93.53%。HPLC：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：0.05% TFA/ACN；流動速率：1.0 mL/min。RT- 4.88分鐘，純度- 98.65%。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 5.20, 13.20 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H)。

【0385】

實例181

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲氧基菸鹼腈



(181)

製備物181A. 2-胺基-6-氯-5-甲氧基菸鹼腈

向2,6-二氯-5-甲氧基菸鹼腈(500 mg，2.463 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化銨(5 mL，128 mmol)。在壓力容器中在50℃下加熱反應混合物。48小時後，在冰浴中冷卻混合物且在減壓下濃縮所得混合物，得到620 mg粗物質。藉由矽膠管柱層析(Isolera)使用5-10% EtOAc/己烷作為溶離劑純化殘餘物，產生呈白色固體狀之2-胺基-6-氯-5-甲氧基菸鹼腈(100 mg，0.426 mmol，17.3%)及6-胺基-2-氯-5-甲氧基菸鹼腈(80 mg，0.42 mmol，17.2%)。

【0386】

製備物181B. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在室溫下向(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(250 mg，0.563 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加2-胺基-6-氯-5-甲氧基菸鹼腈(93 mg，0.506 mmol)，隨後添加碳酸鉀(194 mg，1.407 mmol))之水(0.5 mL)溶液。使用氮氣使反應混合物脫氣15分鐘。在氮氣氛圍下向此反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(22.97 mg，0.028 mmol)。密

封管，加熱至100℃且使其攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液得到粗物質，其藉由矽膠管柱層析(Isolera)使用60%至70% EtOAc-己烷作為溶離劑純化，得到呈褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(80 mg，0.079 mmol，14.0%)。

【0387】

實例181.

向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(80 mg，0.172 mmol)於無水乙腈(3mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(27.2 mg，0.172 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在120℃下照射1小時。反應完成後，在減壓下濃縮混合物，得到150 mg粗物質。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲氧基菸鹼腈TFA (14 mg，0.027 mmol，15.9%)。

【0388】製備型HPLC方法細節：管柱：Sunfire C18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

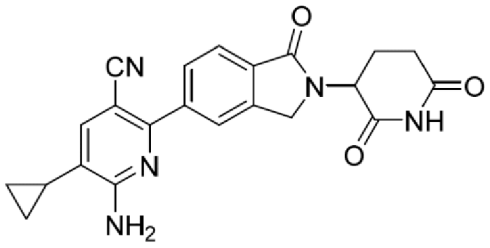
【0389】分析資料：HPLC：管柱：Kinetex Biphenyl (100×4.6) mm，2.6 μm，移動相A：0.05% TFA水溶液，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min。RT = 4.98分鐘。純度=98.58%。LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×30) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨，移動相B：ACN，流動速率：1.0 mL/min；RT= 2.597分鐘，MS (ES)：m/z =

392.0 $[M+1]^+$。純度=98.98%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.51 (bs, 2H), 5.16 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 1H)。

【0390】

實例182

6-胺基-5-環丙基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈



(182)

製備物182A及182B. 2-胺基-6-氯-5-環丙基菸鹼腈及6-胺基-2-氯-5-環丙基菸鹼腈

在環境溫度下向含有2,6-二氯-5-環丙基菸鹼腈(500 mg，2.347 mmol)於乙醇(12 mL))中之充分攪拌溶液之100 mL *Tinyclave*燒瓶中添加NH_3水溶液(8 mL)。在50℃下加熱反應混合物48小時。起始材料完成後，在減壓下濃縮溶劑，得到呈區位異構混合物之粗產物。粗材料藉由矽膠(230至400目)管柱層析用5%至30% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-6-氯-5-環丙基菸鹼腈- 182A (35 mg，0.175 mmol，7.47%)及6-胺基-2-氯-5-環丙基菸鹼腈- 182B (195 mg，1.003 mmol，42.7%)。

【0391】

製備物182C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧

基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(252 mg，0.568 mmol)及6-胺基-2-氯-5-環丙基菸鹼腈- 182B (100 mg，0.516 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之充分攪拌溶液的30 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉(130 mg，1.549 mmol)之水(2 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (59.7 mg，0.052 mmol)且在MW反應器中在微波照射下將所得反應混合物加熱至120℃持續90分鐘。反應混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且經由矽藻土床過濾。在真空中濃縮濾液，得到粗化合物。粗材料藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用80-90% EtOAc/石油醚純化，得到呈淺褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(195 mg，0.373 mmol，72.3%產率)。

【0392】

實例182

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-3-氰基-5-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(190 mg，0.400 mmol)於無水乙腈(7.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(63.2 mg，0.400 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在130℃下照射90分鐘。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-5-環丙基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈TFA (107 mg，0.207 mmol，

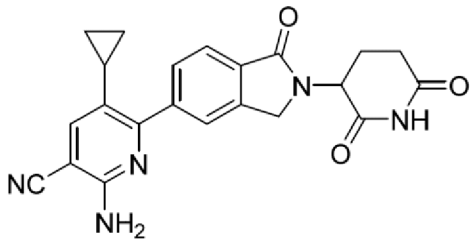
51.7%)。

【0393】分析資料：LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；RT = 1.595，MS (ES)：*m/z* = 402.0 $[M+H]^+$。HPLC：管柱：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm；移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；RT= 5.598分鐘；純度：99.51%。^{1}HNMR: 400 MHZ (DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (br s, 2H), 5.16 (dd, J = 4.80, 13.40 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H). ^{19}FNMR: 400 MHZ (DMSO): *δ* -74.49。

【0394】

實例183

2-胺基-5-環丙基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈



(183)

製備物183A. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯

(126 mg，0.284 mmol)及2-胺基-6-氯-5-環丙基菸鹼腈- 182A (50 mg，0.258 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之充分攪拌溶液的10 mL微波小瓶中添加碳酸氫鈉(65.1 mg，0.775 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後向反應混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (29.8 mg，0.026 mmol)且在MW反應器中在120℃下在微波照射下加熱所得反應混合物90分鐘。隨後，反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且經由矽藻土床過濾。在真空中濃縮濾液，得到粗化合物。粗材料藉由急驟矽膠(230至400目)管柱用80-90% EtOAc/石油醚純化，得到呈淺褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(65 mg，0.112 mmol，43.2%)。

【0395】

實例183

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(60 mg，0.126 mmol)於無水乙腈(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(19.96 mg，0.126 mmol)。將反應小瓶密封且在微波中在130℃下照射90分鐘。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-5-環丙基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈TFA (31 mg，0.060 mmol，47.5%)。

【0396】 製備型HPLC方法細節：管柱：XSelect C18 (150×19) mm，5 μm；移動相A：0.1% TFA水溶液；移動相B：乙腈；流動速率：

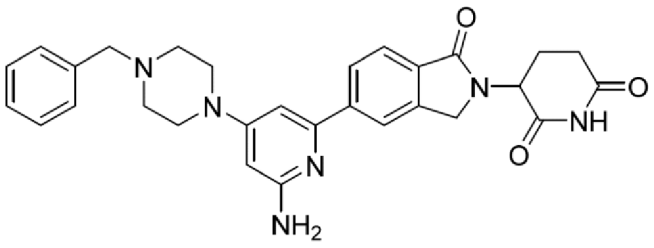
15 mL/min。

【0397】分析資料：(LCMS：管柱：Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；RT = 1.420，MS (ES)：*m/z* = 404.2 $[M+H]^+$。HPLC純度：管柱：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm；移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流速：1.0 mL/min；RT= 6.09分鐘；純度：99.63%。^{1}HNMR: 400 MHZ (DMSO): δ 11.02 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.82 (br s, 2H), 5.16 (dd, J = 4.80, 13.40 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.62 (m, 2H). ^{19}FNMR: 400 MHZ (DMSO): δ -74.48。

【0398】

實例184

3-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(184)

製備物184A. 6-氯-4-碘-N-(4甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺

向在Biotage微波小瓶中的2,6-二氯-4-碘吡啶(5.0 g，18.26 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液中相繼添加DIPEA (9.57 mL，54.8 mmol)及4-甲氧基苯甲基胺(2.62 mL，20.08 mmol)。在微波照射下在120℃下加熱所

得混合物2小時。反應混合物用冰冷水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、飽和鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，100 g snap，無水封裝)，藉由用5-30%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-氯-4-碘-N-(4甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(3.0 g，7.86 mmol，43.1%)。

【0399】

製備物184B. 4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺

使6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5 g，1.335 mmol)、碳酸銫(1.305 g，4.00 mmol)及1-苯甲基哌啡(0.235 g，1.335 mmol)與脫氣1,4-二噁烷(15.0 mL)混合。用N_2吹掃反應混合物持續10分鐘。隨後添加XPhos Pd G4 (0.053 g，0.067 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。使反應容器冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，經由矽藻土床過濾，且在真空中濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用50-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.4 g，0.801 mmol，60.0%)。

【0400】

製備物184C. 4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯吡啶2-胺

在0℃下向4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.4 g，0.946 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA

(3.0 mL，38.9 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物5小時。在減壓下濃縮溶劑，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用5-20%甲醇/二氯甲烷溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯吡啶2-胺TFA (0.350 g，1.089 mmol，11%)。

【0401】

製備物184C. (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

將(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.323 g，0.727 mmol)、4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-氯吡啶-2-胺(0.2 g，0.660 mmol)、磷酸三鉀(1.761 mL，5.28 mmol)與預先脫氣1,4-二噁烷(10.0 mL)及水(0.5 mL)混合。用N_2吹掃反應混合物持續10分鐘。隨後添加XPhos Pd G4 (0.026 g，0.033 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。使反應容器冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，經由矽藻土床過濾，且在真空中濃縮，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用5-20%甲醇/二氯甲烷溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.13 g，0.155 mmol，23.5%)。

【0402】

實例184

在室溫下向(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌啡-1-基)吡啶-2-

基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.12 g，0.205 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.0 mL)。在微波反應器中在130℃下加熱反應混合物30分鐘。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。使用製備型HPLC純化，隨後凍乾純溶離份，得到呈白色固體狀之3-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮TFA (35 mg，0.062 mmol，24.9%)。

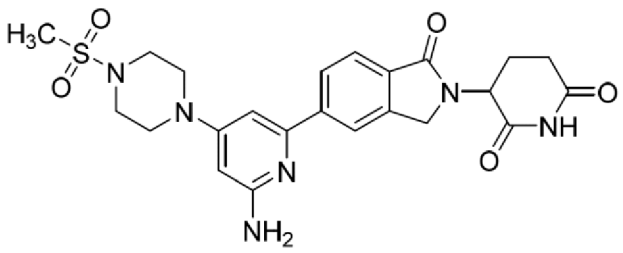
【0403】 製備型HPLC條件：管柱-X bridge C-18 (150×19) mm，5 μm，移動相A：0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈，流速：15 mL/min。

【0404】 分析資料：LCMS：管柱- XBridge C8 (50×4.6 mm) 5 μm，波長= 220 nm；移動相- 0.1% TFA水溶液+乙腈。RT=1.30分鐘。MS (ES)：m/z= 511.2 $[M+1]^+$。HPLC：Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：10 mM乙酸銨水溶液；移動相B：乙腈。RT = 4.59分鐘，純度：99.70% (300 nm)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.20 Hz, 1H),7.74 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69(s, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 2H), 4.35-4.39 (m, 1H), 2.67-2.68(m, 2H), 2.52-2.53 (m,1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.33-2.34 (m, 2H), 1.98-2.02 (m,2H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.49-1.50 (m, 1H),1.38-1.25 (m, 3H), 0.84-0.86 (m, 1H)。

【0405】

實例185

3-(5-(6-胺基-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(185)

製備物185A. 6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-胺

將6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5 g，1.335 mmol)、6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5 g，1.335 mmol)、碳酸銫(1.31 g，4.00 mmol)及1-(甲磺醯基)哌啡(0.263 g，1.602 mmol)與脫氣1,4-二噁烷(10.0 mL)混合。用N_2吹掃反應混合物持續10分鐘。隨後添加XPhos Pd G4 (0.053 g，0.067 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16小時。使反應容器冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，經由矽藻土床過濾，且在真空中濃縮，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用50-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-胺(0.23 g，0.514 mmol，38.5%)。

【0406】

製備物185B. (S)-5-胺基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-基)側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.274 g，0.616 mmol)及6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-胺(0.23 g，0.560 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶

液的10 mL微波小瓶中添加磷酸三鉀(1.493 mL，4.48 mmol)之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由使氮氣鼓泡至反應混合物中10分鐘而脫氣。隨後，向反應混合物中添加XPhos Pd G4 (0.022 g，0.028 mmol)且在70℃下加熱16小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈淡褐色固體狀之(S)-5-胺基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-基)側氧基異-吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.320 g，0.288 mmol，51.4%)。

【0407】

實例185

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-5-胺基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.30 g，0.433mmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(0.068 g，0.433 mmol)。將反應小瓶密封且在微波反應器中在130℃下照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到灰白色固體。藉由使用製備型HPLC進行純化，且凍乾溶離份，得到呈白色固體狀之3-(5-(6-胺基-4-(4-(甲磺醯基)哌啡-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(23.0 mg，0.046 mmol，10.6%)。

【0408】製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C18 (250×19)mm，5 μm，移動相A：5 mM甲酸銨水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0409】LCMS：管柱- XBridge C8 (50×4.6mm) 5 μm，波長= 220 nm；移動相- 0.1% TFA水溶液+乙腈。RT=1.33分鐘。MS (ES)：

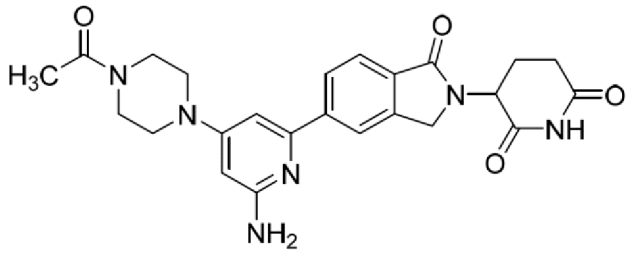
m/z=499.1[M+1]$^+$。

【0410】 HPLC：Kinetex Biphenyl C18 (100×4.6) mm，2.6μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流速：1.0 mL/min。RT = 4.59分鐘，純度：99.50% (300 nm)。^{1}HNMR: 400 MHZ (DMSO): δ 11.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.00Hz, 1H), 6.90-6.90 (m, 1H), 5.90-5.95 (m, 3H), 5.13-5.17 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.37-4.41 (m,1H), 3.25-3.50 (m, 4H), 3.23-3.24 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H), 2.51-2.68(m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H)。

【0411】

實例186

3-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(186)

製備物186A. 1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-4-基)哌啡-1-基)乙-1-酮

在密封管中將6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5 g，1.335 mmol)、碳酸銫(1.305 g，4.00 mmol)及1-(哌啡-1-基)乙-1-酮(0.205 g，1.602 mmol)與脫氣1,4-二噁烷(10.0 mL)混合。用N_2吹掃反應混合物持續10分鐘，隨後添加XPhos Pd G4 (0.053 g，0.067 mmol)。密封管且在70℃下加熱16小時。使反應容器冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(20 mL)稀

釋，經由矽藻土床過濾，且在真空中濃縮，得到粗產物。所得粗產物藉由矽膠(230至400目)管柱層析(Grace，25 g snap，無水封裝)，藉由用50-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。合併所要溶離份且在減壓下濃縮，得到呈淡褐色固體狀之1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-4-基)哌啡-1-基)乙-1-酮(0.17 g，0.351 mmol，26.3%)。

【0412】

製備物186B. (S)-4-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-基)-6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯

在環境溫度下在氮氣氛圍下向含有(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(0.22 g，0.499 mmol)、1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-4-基)哌啡-1-基)乙-1-酮(0.17 g，0.453 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之充分攪拌溶液的10 mL微波小瓶中添加磷酸三鉀(1.209 mL，3.63 mmol))之水(1 mL)溶液。所得反應混合物藉由用氮氣鼓泡至其中持續10分鐘而脫氣。隨後，向反應混合物中添加XPhos Pd G4 (0.018 g，0.023 mmol)且在70℃下加熱16小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析(Biotage，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈淡褐色固體狀之(S)-4-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-基)-6-((4甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.25 g，0.273 mmol，60.2%)。

【0413】

實例186

在N_2氛圍下向在微波小瓶中的(S)-4-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-6-

((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.25 g，0.381cmmol)於無水乙腈(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(0.06 g，0.381 mmol)。將反應物密封且在130℃下於微波中照射1小時。反應完成後，濃縮反應物質，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由使用製備型HPLC進行純化，且凍乾溶離份，得到呈白色固體狀之3-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25.0 mg，0.052 mmol，13.6%)。

【0414】 製備型HPLC方法細節：管柱：XBridge C18 (250×19) mm，5 μm，移動相A：5 mM甲酸銨水溶液，移動相B：乙腈，流動速率：15 mL/min。

【0415】 LCMS：管柱- XBridge C8 (50×4.6 mm) 5 μm，波長-220 nm；移動相- 0.1% TFA水溶液+乙腈。RT=1.21分鐘。MS (ES)：m/z = 499.1 $[M+1]^+$。

【0416】 HPLC：Kinetex Biphenyl C18 (100×4.6) mm，2.6 μm。移動相A：0.05% TFA水溶液；移動相B：ACN；流動速率：1.0 mL/min。RT = 7.14分鐘，純度：95.69%。

【0417】 ^{1}HNMR: 400 MHZ (DMSO): δ 11.03 (s, 1H), 8.15-8.22 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 5.90-5.92 (m, 1H), 5.72-5.74 (m, 2H),5.12-5.16 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 4.35 (d, J =8.40 Hz, 1H), 3.48-3.59 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.33-2.34(m, 1H), 2.01-2.06 (m, 4H)。

【0418】

分析型LCMS條件(實例187至189)

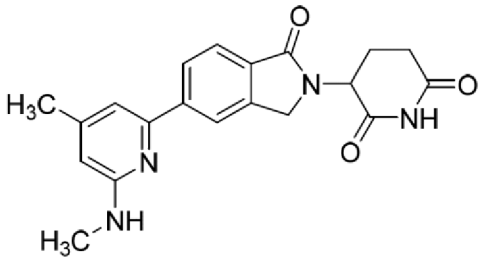
方法A：ACQUITY UPLC® BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm；移動相A：95:5水:乙腈+2.5 mM NH_4OAc；移動相B：5:95水:乙腈+2.5 mM NH_4OAc；溫度：40℃；梯度：20% B至100% B歷時2分鐘；流速：0.7 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0419】 方法B：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm；移動相A：95:5水:乙腈+10 mM NH_4OAc；移動相B：5:95水:乙腈+10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3分鐘；流速：1.1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0420】

實例187

3-(5-(4-甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(187)

製備物187A：6-溴-*N*,4-二甲基吡啶-2-胺

在室溫下，向NaH (60%於礦物油中，21.4 mg，0.54 mmol)於無水THF (2 mL)中之攪拌懸浮液中添加6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(100 mg，0.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘且冷卻至0℃。添加碘代甲烷(0.067 mL，1.07 mmol)，且使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌16小時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅，用EtOAc (5 mL×4)萃取且合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，12 g管柱，0-30% EtOAc/石油醚)純化所獲得之殘餘物，得到

6-溴-*N*,4-二甲基吡啶-2-胺(70 mg，65%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.04分鐘，$[M+H]^+$ 201.1；^1H NMR (300 MHz，氯仿-d) δ = 6.60 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 2.88 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0421】

實例187

向6-溴-*N*,4-二甲基吡啶-2-胺(70 mg，0.35 mmol)及(*S*)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(186 mg，0.41 mmol)於二噁烷(1.4 mL)及H_2O (0.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(121 mg，0.88 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃五分鐘，且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(18 g，0.022 mmol)。在100℃下加熱反應混合物2小時，冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用鹽水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，12 g管柱，0-100% EtOAc/DCM)純化殘餘物，得到呈橙色油狀之(*S*)-5-胺基-4-(5-(4-甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(70 mg)。將此物質溶解於乙腈(1.5 mL)中，添加p-TSA單水合物(46 mg，0.24 mmol)且在微波反應器中在120℃下加熱1小時。反應混合物在減壓下濃縮且藉由逆相製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，19×150 mm，5 μm粒子；移動相A：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相B：乙腈；梯度：10-40% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化，得到3-(5-(4-甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5.3 mg，4%產率)。LCMS (方法B)：滯留時間0.78分鐘，$[M+H]^+$ 365.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.99 (s, 1H), 8.23 (s,

1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52-6.43 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.1, 13.1 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 5H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.06-1.99 (m, 1H)。

【0422】

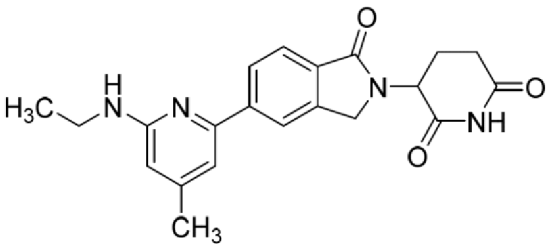
通用程序I (實例188及189)：

芳基鹵(1當量)、(*S*)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(1.2當量)、碳酸鉀(2當量)、二噁烷(4 mL/mmol)及水(0.4 mL/mmol)之混合物在室溫下用氬氣吹掃5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.05當量)且在100℃下加熱反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。濾液用鹽水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析純化。將分離之產物溶解於乙腈中，添加pTSA・H_2O (1.5當量)且在微波反應器中在120℃下加熱混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，且藉由製備型HPLC純化粗產物，得到所要產物。

【0423】

實例188

3-(5-(6-(乙基胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(188)

製備物188A. 6-溴-*N*-乙基-4-甲基吡啶-2-胺

在室溫下，向NaH (60%於礦物油中，141 mg，3.53 mmol)於無水THF (9 mL)中之攪拌懸浮液中添加6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(600 mg，3.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘，隨後冷卻至0℃。添加碘代甲烷(0.2 mL，3.21 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌16小時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc (10 mL×4)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，24 g管柱，0-30% EtOAc/石油醚)純化所獲得之殘餘物，得到6-溴-*N*-乙基-4-甲基吡啶-2-胺(550 mg，80%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.66分鐘，$[M+H]^+$ 215.1；^1H NMR (300 MHz，氯仿-*d*) δ 1.19-1.28 (m, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 3.16-3.30 (m, 2 H) 4.56 (br s, 1 H) 6.08 (s, 1 H) 6.58 (s, 1 H)。

【0424】

實例188

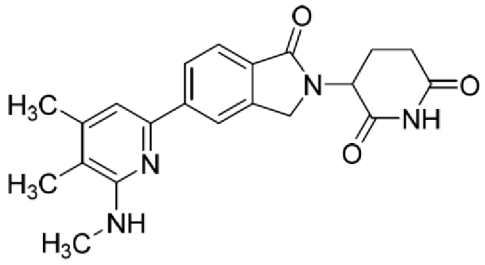
使用通用程序I由6-溴-*N*-乙基-4-甲基吡啶-2-胺合成3-(5-(6-(乙基胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，19×150 mm，5 μm粒子；移動相A：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相B：乙腈；梯度：10-40% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.54分鐘，$[M+H]^+$ 379.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.99 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (br t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.0, 13.6 Hz, 1H), 4.58-4.30 (m, 2H), 3.37 (br dd,

J = 5.5, 7.0 Hz, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H)。

【0425】

實例189

3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(189)

製備物189A. 6-氯-*N*,3,4-三甲基吡啶-2-胺

在室溫下，向NaH (60%於礦物油中，61 mg，1.53 mmol)於無水THF (7 mL)中之攪拌懸浮液中添加6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺(200 mg，1.28 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘，隨後冷卻至0℃。添加碘代甲烷(0.18 mL，2.81 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌16小時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅，用EtOAc (10 mL×4)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，24 g管柱，0-30% EtOAc/石油醚)純化所獲得之殘餘物，得到6-氯-*N*,3,4-三甲基吡啶-2-胺(164 mg，75%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.47分鐘，$[M+H]^+$ 170.9；^1H NMR (300 MHz，氯仿-d) δ 6.45 (s, 1 H), 4.17-4.34 (m, 1 H), 3.02 (d, *J* = 4.91 Hz, 3 H), 2.14-2.23 (m, 3 H), 1.96 (s, 3 H)。

【0426】

實例189

遵循通用程序I由6-氯-*N*,3,4-三甲基吡啶-2-胺合成3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，19×150 mm，5 μm粒子；移動相A：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相B：乙腈；梯度：10-40% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間0.62分鐘，$[M+H]^+$ 379.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (br s, 1 H), 8.16-8.33 (m, 2 H), 7.77 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.03 (br d, *J* = 4.52 Hz, 1 H), 5.14 (br dd, *J* = 13.55, 5.02 Hz, 1 H), 4.34-4.59 (m, 2 H), 2.96 (br d, *J* = 4.02 Hz, 4 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.96-2.06 (m, 4 H)。

【0427】

生物分析

本發明化合物之藥理學特性可藉由多種生物學分析證實。已用本發明化合物進行下文所例示之生物分析。

【0428】

Helios細胞降解分析

將Jurkat細胞以80,000個細胞/孔塗鋪於384孔細胞培養盤中的40 μL RPMI+10% FBS中，隨後使用聲學分配技術添加相關化合物。將細胞培養物在37℃及5% CO_2下培育72小時。為有助於分析，將細胞培養物在200 rpm下短暫離心5分鐘且丟棄上清液。震盪盤以使細胞集結粒脫離之後，使細胞在室溫下再懸浮於50 μL固定緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液組00-5523-00)中60分鐘。在離心及丟棄上清液之後，將細胞在室溫下用50 μL滲透緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液組00-5523-00)滲透10分

鐘。在滲透之後，將細胞短暫離心且用20 μL於1×滲透緩衝液中之螢光標記之針對Helios、Ikaros及Aiolos之抗體或相應同型對照物(Ikaros-Alexa488 [Biolegend，目錄號368408，1:50]，Helios-PE [CST，目錄號29360，1:50]，Aiolos-Alexa647 [Biolegend，目錄號371106Biolegend，1:25])置換上清液，且在室溫下避光培育染色反應物1小時。隨後，添加30 μL 1×滲透緩衝液，隨後將細胞離心且丟棄上清液。將染色之細胞再懸浮於25 μL流式細胞量測術染色緩衝液(PBS+0.2% BSA)中，且使用Intellicyt Ique Plus流式細胞儀分析。

表4

實例編號	Helios Jurkat IC_{50} (uM)	Ikaros Jurkat IC_{50} (uM)
1	0.034	>20
2	0.37	13.7
3	0.036	>20
4	0.006	>20
5	>20	>20
6	0.14	>20
7	0.073	>20
8	0.025	>20
9	0.027	>20
10	0.10	>20
11	0.042	0.097
12	0.038	>20
13	0.75	>20
14	0.40	>20
15	>20	>20
16	0.030	>20
17	0.014	0.096
18	0.12	>20
19	0.030	0.14
20	0.020	0.034
21	0.037	>20
22	0.008	>20
23	0.006	0.13
24	0.009	>20
25	0.048	8.4
26	0.098	>20
27	0.025	>20
28	0.057	>20

29	0.025	>20
30	>20	>20
31	>20	>20
32	0.48	>20
33	0.12	>20
34	0.070	>20
35	0.053	>20
36	0.11	>20
37	2.4	>20
38	0.022	>20
39	0.025	>20
40	0.019	>20
41	>20	>20
42	0.11	3.6
43	>20	>20
44	0.098	>20
45	0.43	>20
46	0.003	NA
47	0.22	>20
48	0.090	>20
49	0.037	>20
50	0.011	>20
51	0.026	>20
52	0.21	>20
53	0.085	>20
54	0.040	5.0
55	1.0	8.1
56	0.027	0.049
57	0.007	>20
58	0.001	0.009
59	0.024	NA
60	0.015	0.16
61	0.007	NA
62	>20	>20
63	>20	>20
64	>20	>20
65	>20	>20
66	0.006	0.025
67	0.042	3.0
70	0.48	>20
71	0.075	>20
72	>20	>20
73	0.067	0.45
74	0.032	0.034
75	1.2	>20
76	>20	>20
77	>20	>20
78	2.8	>20
79	>20	>20

80	0.32	>20
81	3.9	>20
82	0.004	20
83	0.03	20
84	0.003	20
85	0.01	1.82
86	0.05	0.19
87	0.10	20
88	0.02	20
89	2.2	20
90	0.02	0.41
91	0.21	20
92	1.5	20
93	17.11	20
94	1.07	20
95	0.11	0.31
96	0.20	20
97	0.09	
98	0.86	20
99	0.34	20
100	0.21	20
101	0.47	20
102	0.002	20
103	0.01	20
104	0.13	20
105	0.14	20
106	0.02	20
107	1.13	10
108	0.83	10
109	0.61	10
110	0.88	10
111	0.93	10
112	0.42	10
113	0.05	10
114	1.12	10
115	0.10	0.16
116	0.17	10
117	0.15	10
118	0.18	10
119	0.24	10
120	0.07	10
121	0.04	1.28
122	0.05	20
123	0.08	20
124	0.08	20
125	0.04	20
126	2.99	20
127	7.46	20
128	2.83	20

129	0.01	0.09
130	0.45	20
131	0.14	20
132	0.02	20
133	0.01	20
134	0.10	20
135	0.23	10
136	0.29	10
137	0.01	10
138	0.92	10
139	4.16	20
140	0.02	20
141	0.08	20
142	1.35	20
143	0.61	20
144	0.083	20
145	0.01	20
146	0.19	20
147	0.31	10
148	0.01	10
149	0.19	10
150	0.032	10
151	0.01	10
152	0.76	10
153	0.07	10
154	3.98	10
155	5.33	20
156	0.50	20
157	0.11	20
158	0.02	10
159	0.05	0.32
160	0.07	20
161	0.02	0.09
162	2.46	20
163	0.09	20
164	0.04	20
165	0.03	20
166	0.02	20
167	0.05	>10
172	0.03	-
173	0.12	10.00
174	0.35	-
177	0.04	-
178	0.07	10.00
179	10.00	10.00
180	0.02	10.00
181	0.14	10.00
182	0.07	10.00
183	0.05	10.00

184	10.00	10.00
185	6.40	10.00
186	10.00	10.00
187	0.01	10.00
188	0.04	10.00

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY)

<120> 經取代之側氧基異吲哚啉化合物

<130> 13397-WO-PCT

<150> US62/993,144
<151> 2020-03-23

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 526
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
100 105 110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
115 120 125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
130 135 140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
145 150 155 160

Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
165 170 175

Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
180 185 190

Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
195 200 205

Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
210 215 220

Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro
225 230 235 240

Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser
245 250 255

Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn
260 265 270

Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys
275 280 285

Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr
290 295 300

Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala

305 310 315 320

Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu
325 330 335

Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser
340 345 350

Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile
355 360 365

Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile
370 375 380

Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro
385 390 395 400

Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp
405 410 415

His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln
420 425 430

Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys
435 440 445

Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu
450 455 460

Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe
465 470 475 480

Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg
485 490 495

Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr
500 505 510

Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Thr Phe His
515 520 525

<210> 2
<211> 500
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
100 105 110

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
115 120 125

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140

Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160

Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
165 170 175

Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
180 185 190

His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
195 200 205

Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile
210 215 220

Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile
225 230 235 240

Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln
245 250 255

Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His
260 265 270

Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
275 280 285

His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
290 295 300

Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
305 310 315 320

Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn
325 330 335

Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
340 345 350

```
Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
        355                 360                 365

Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
    370                 375                 380

Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
                405                 410                 415

Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
            420                 425                 430

Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
        435                 440                 445

His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met
    450                 455                 460

Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
465                 470                 475                 480

Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
                485                 490                 495

His Thr Phe His
            500
```

<210> 3
<211> 452
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

```
Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1               5                   10                  15
```

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
100 105 110

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
115 120 125

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140

Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160

Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
165 170 175

Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
180 185 190

His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
195 200 205

Ser His His Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His

210 215 220

Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
225 230 235 240

His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
245 250 255

Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
260 265 270

Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn
275 280 285

Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
290 295 300

Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
305 310 315 320

Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
325 330 335

Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu
340 345 350

Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
355 360 365

Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
370 375 380

Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
385 390 395 400

His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met
405 410 415

Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
420 425 430

Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
435 440 445

His Thr Phe His
450

<210> 4
<211> 239
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
100 105 110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
115 120 125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
130 135 140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
145 150 155 160

Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
165 170 175

Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
180 185 190

Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
195 200 205

Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
210 215 220

Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Asp Ser
225 230 235

<210> 5
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro

50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
100 105 110

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
115 120 125

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140

Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160

Leu Arg Thr His Ser Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu
165 170 175

Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala
180 185 190

Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr
195 200 205

Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp
210 215 220

Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met
225 230 235 240

Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu
245 250 255

Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile
260 265 270

Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His
275 280 285

Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His
290 295 300

Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr
325 330 335

Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro
340 345 350

Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp
355 360 365

Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp
370 375 380

Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys
385 390 395 400

Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile
405 410 415

His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys
420 425 430

Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg
435 440 445

Gly Glu His Thr Phe His

450

<210> 6
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu
1 5 10 15

Leu Arg His Ile Lys Leu His
20

<210> 7
<211> 585
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Met His Thr Pro Pro Ala Leu Pro Arg Arg Phe Gln Gly Gly Gly Arg
1 5 10 15

Val Arg Thr Pro Gly Ser His Arg Gln Gly Lys Asp Asn Leu Glu Arg
20 25 30

Asp Pro Ser Gly Gly Cys Val Pro Asp Phe Leu Pro Gln Ala Gln Asp
35 40 45

Ser Asn His Phe Ile Met Glu Ser Leu Phe Cys Glu Ser Ser Gly Asp
50 55 60

Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly Ala Pro Val Gly Pro Ser Val
65 70 75 80

Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala
85 90 95

Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu

100 105 110

Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys Asp Asp Ser Val Ile Val
115 120 125

Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro
130 135 140

Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys
145 150 155 160

Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met Val
165 170 175

His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
180 185 190

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
195 200 205

His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys
210 215 220

Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val Ser
225 230 235 240

Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser
245 250 255

Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn
260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro
275 280 285

Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met Val Pro Asp Ser Met Leu His
290 295 300

Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu
305 310 315 320

Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln
325 330 335

Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly
340 345 350

Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala His His Ser Leu Glu Pro Gly
355 360 365

Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly Ala Glu His Leu Arg Pro Leu
370 375 380

Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser
385 390 395 400

Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro
405 410 415

Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly
420 425 430

Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser
435 440 445

Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr Glu Ser Asn His Glu
450 455 460

Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln
465 470 475 480

Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys
485 490 495

Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro

500 505 510

Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys
515 520 525

Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile Leu Phe Leu Asp His Val Met
530 535 540

Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys
545 550 555 560

Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His
565 570 575

Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
580 585

<210> 8
<211> 544
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Met Asp Ser Arg Tyr Leu Gln Leu Gln Leu Tyr Leu Pro Ser Cys Ser
1 5 10 15

Leu Leu Gln Gly Ser Gly Asp Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly
20 25 30

Ala Pro Val Gly Pro Ser Val Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser
35 40 45

Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser
50 55 60

Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu
65 70 75 80

Lys Asp Asp Ser Val Ile Val Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly
85 90 95

Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg
100 105 110

Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile
115 120 125

Gly Pro Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
130 135 140

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
145 150 155 160

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
165 170 175

Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
180 185 190

Leu Arg Thr His Ser Val Ser Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys
195 200 205

Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu
210 215 220

His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala
225 230 235 240

Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met
245 250 255

Val Pro Asp Ser Met Leu His Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile
260 265 270

Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln
275 280 285

Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro
290 295 300

Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala
305 310 315 320

His His Ser Leu Glu Pro Gly Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly
325 330 335

Ala Glu His Leu Arg Pro Leu Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser
340 345 350

Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu
355 360 365

Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro
370 375 380

Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro
385 390 395 400

Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr
405 410 415

Asp Thr Glu Ser Asn His Glu Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu
420 425 430

Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg
435 440 445

His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu
450 455 460

Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly
465 470 475 480

Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile
485 490 495

Leu Phe Leu Asp His Val Met Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly
500 505 510

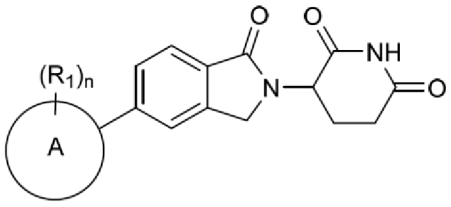
Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp
515 520 525

Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
530 535 540

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

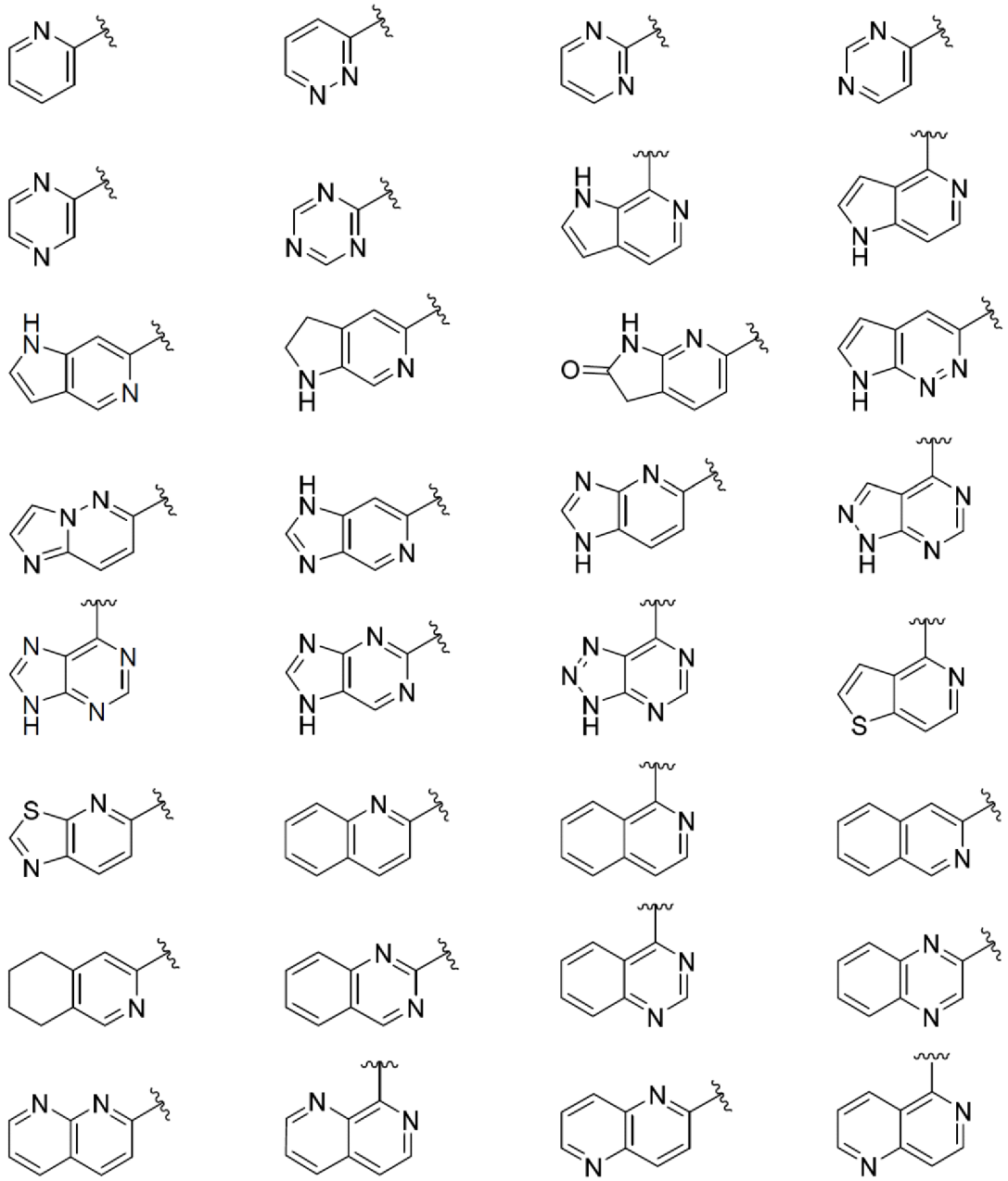
一種式(I)化合物，

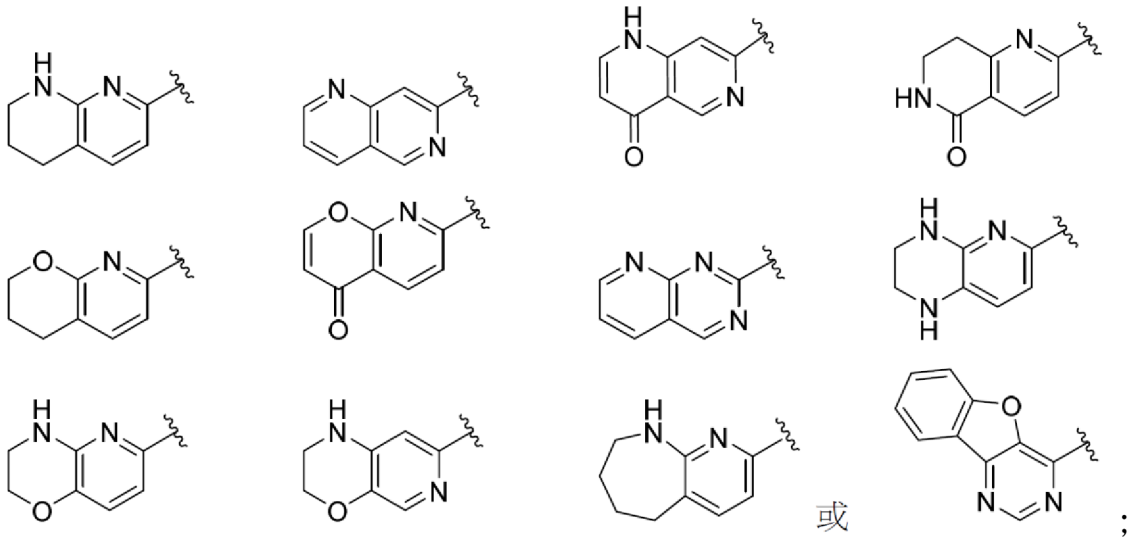


(I)

或其鹽，其中：

環A為：





或

；

各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-6}烷基、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、$-CR_xR_xOCR_xR_x$(苯基)、$-NR_yR_y$、$-NR_xC(O)H$、$-NR_xC(O)(C_{1-2}$烷基)、$-NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x(C_{3-6}$環烷基)、$-OC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-SO_2(C_{1-3}$烷基)、$-NHN(C_{1-2}$烷基)$_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$或選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌啡基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至4個R_{1b}取代；

各R_{1a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-SO_2(C_{1-3}$烷基)或苯基；

各R_{1b}獨立地為F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-C(O)(C_{1-3}$烷基)、$-SO_2(C_{1-3}$烷基)或$-CH_2$(苯基)；

各R_x獨立地為H或$-CH_3$；

各R_y獨立地為H或C_{1-6}烷基；及

n為零、1、2、3或4。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其鹽，其中：

各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、經零至6個R_{1a}取代之C_{1-5}烷基、經零至5個R_{1a}取代之C_{1-2}烷氧基、$-CR_xR_xOCH_2$(苯基)、$-NR_yR_y$、$-NR_xC(O)CH_3$、$-NR_xC(O)NR_xR_x$、-C(O)H、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-2}$烷基)、$-C(O)NR_xR_x$、$-C(O)NR_x$(環丙基)、$-OC(O)(C_{1-2}$烷基)、$-SO_2(C_{1-2}$烷基)、$-NHN(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$或選自C_{3-6}環烷基、苯基、吡啶基、噠啶基、哌啡基、吡咯啶基、嗎啉基及二氧離子基硫代嗎啉基之環基，其中該環基經零至3個R_{1b}取代；

各R_{1b}獨立地為F、Cl、C_{1-2}烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、C_{1-2}烷氧基、$-OCF_3$、$-C(O)(C_{1-2}$烷基)或$-SO_2(C_{1-2}$烷基)；及

n為零、1、2或3。

【請求項3】

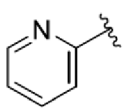
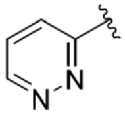
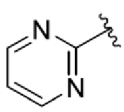
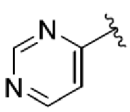
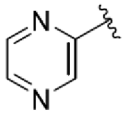
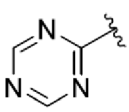
如請求項1之化合物或其鹽，其中：

各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHCH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2CN$、$-CH_2$(苯基)、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_2$(苯基)、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2$(苯基)、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-N(CH_3)C(O)CH_3$、-C(O)H、$-C(O)OCH_3$、-C(O)NH(環丙基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-OC(O)CH_3$、$-NHN(CH_3)_2$、環丙基、苯基、吡啶基、(苯甲基)嗎啉基、(甲磺醯基)哌啡基或乙醯基哌啡基；及

n為零、1、2或3。

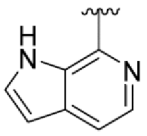
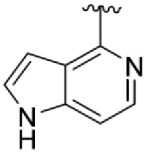
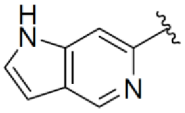
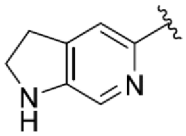
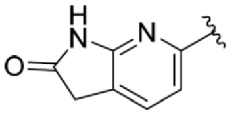
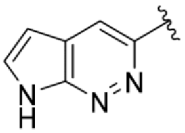
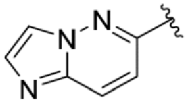
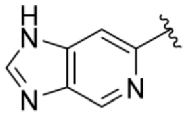
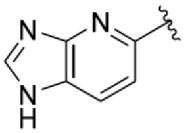
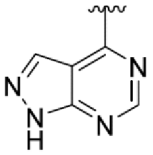
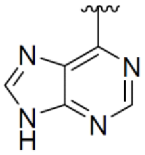
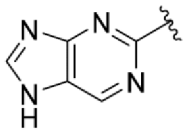
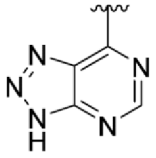
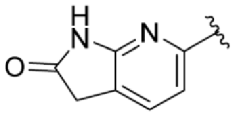
【請求項4】

如請求項1之化合物或其鹽，其中環A為：






或

。

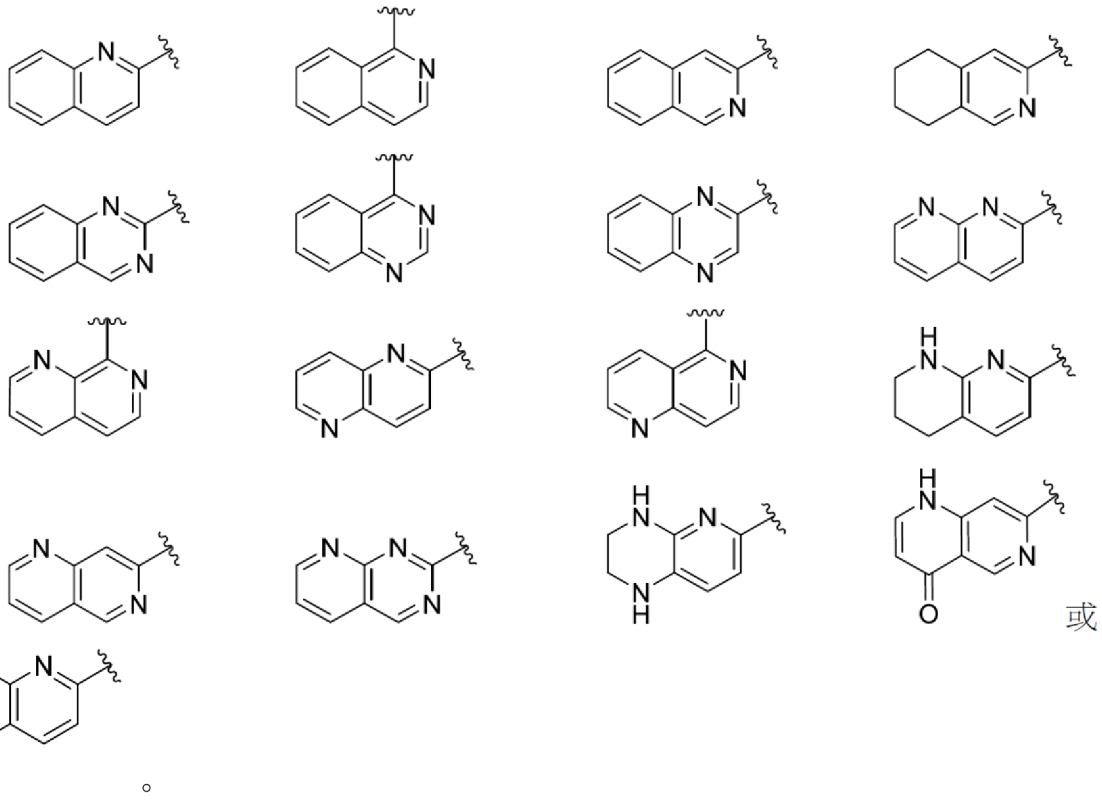
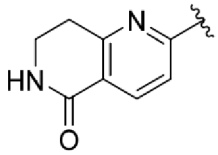
【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中環A為：














或

。

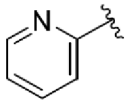
【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中環A為：


或

。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中：

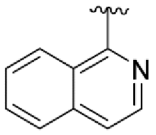
環A為：  ；

各R_1獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHN(CH_3)_2$、環丙基、苯基、(苯甲基)嗎啉基、(甲磺醯基)哌啡基或乙醯基哌啡基；及

n為零、1、2或3。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中：

A為  ；

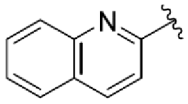
各R_1獨立地為F、Cl、-CN、-OH、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2$(苯基)、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CF_3$、-

CH_2Cl、$-CH_2CN$、$-CH_2$(苯基)、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_2$(苯基)、$-OCH_2CH_3$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$或$-NHC(O)CH_3$；及

n為零、1或2。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中：

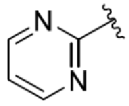
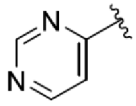
環A為  ；

各R_1獨立地為F、Cl、$-OH$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-C(O)OCH_3$、$-C(O)NH$(環丙基)或苯基；及

n為零、1或2。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中：

環A為：  或  ；

各R_1獨立地為$-CN$、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$、苯基或吡啶基；及

n為零、1或2。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物為：

3-[1-側氧基-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(1)；

3-[5-(4-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(2)；

3-(5-{8-氧雜-3,5-二氮雜三環[7.4.0.0^2,7]十三-1(9),2,4,6,10,12-六烯-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(3)；

3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(4)；

3-[5-(3-胺基喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(5)；

3-(1-側氧基-5-{7H-吡咯并[2,3-c]噠吡-3-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(6)；

3-[1-側氧基-5-(喹喏啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(7)；

3-[5-(4-胺基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(8)；

3-[1-側氧基-5-(喹唑啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(9)；

3-(5-{2-[(丁-2-基)胺基]-[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(10)；

3-(5-{7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(11)；

3-[5-(4-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(12)；

3-[1-側氧基-5-(4-苯基喹啉-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(13)；

N-環丙基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹啉-4-甲醯胺(14)；

3-{5-[6-氯-4-(二乙基胺基)喹唑啉-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲

哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(15)；

3-[5-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(16)；

3-[5-(6-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(17)；

3-[5-(6-氯喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(18)；

3-[5-(7-氟異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(19)；

3-[5-(5-氟異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(20)；

3-[5-(1,5-萘啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(21)；

3-[5-(4-胺基喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(22)；

3-[5-(6-甲基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(23)；

3-[5-(4-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(24)；

3-[5-(3-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(25)；

3-[5-(6-氟喹喏啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(26)；

3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(27)；

3-[5-(7-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(28)；

3-[5-(6-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(29)；

3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹喏啉-2-甲酸乙酯(30)；

2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹啉-6-甲酸甲酯(31)；

3-[5-(3-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(32)；

3-[5-(8-甲氧基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(33)；

3-[5-(8-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(34)；

3-[5-(6-氟喹唑啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(35)；

3-[5-(3-氯喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(36)；

3-[5-(4-羥基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(37)；

3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-

二酮(38)；

3-[5-(6-甲基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39)；

3-[5-(6-羥基喹啉-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(40)；

2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]喹唑啉-7-甲酸甲酯(41)；

3-(5-{5-胺基-3-[2-(三甲基矽烷基)乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(42)；

3-[5-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(43)；

3-[5-(6-胺基-7H-嘌呤-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(44)；

3-(5-{6-胺基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(45)；

3-{5-[5-胺基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(46)；

3-[5-(5-胺基-4-側氧基-1,4-二氫-1,6-萘啶-7-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(47)；

N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}乙醯胺(48)；

3-{5-[1-(二甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(49)；

3-{5-[1-(甲基胺基)異喹啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(50)；

3-{5-[5-(甲基胺基)-1,6-萘啶-7-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(51)；

N-{3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-1-基}-N-甲基乙醯胺(52)；

3-[5-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(53)；

3-[5-(3-胺基-5-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(54)；

3-(5-(4-(4-乙醯基哌啡-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(55)；

3-(5-{4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(56)；

3-[5-(5-胺基-1,6-萘啶-7-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(57)；

3-[5-(3,6-二甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(58)；

1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-3-甲腈(59)；

4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛(60)；

3-{5-[1-甲基-4-(甲基胺基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-側氧基-

2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(61)；

3-(5-{2-甲基-4-側氧基-4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-7-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(62)；

3-{5-[5,7-二氯-3-(二甲基胺基)異喹啉-1-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(63)；

3-[5-(1,7-萘啶-8-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(64)；

3-(5-{2-胺基咪唑并[1,2-b]噠哄-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(65)；

3-[5-(異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(66)；

3-[5-(異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(67)；

3-(5-(2-胺基-6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(68)；

3-(5-(6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(69)；

3-(5-(2-胺基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70)；

3-(1-側氧基-5-(4-苯基嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(71)；

3-(1-側氧基-5-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72)；

3-(5-(4-胺基-6-苯基-1,3,5-三吩-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(73)；

3-(1-側氧基-5-(4-苯基吡啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(74)；

3-(1-側氧基-5-(4-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75)；

3-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)噻吩-4-甲腈(76)；

6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噻吩-3-甲腈(77)；

6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]噻吩-3-甲醯胺(78)；

3-[5-(6-胺基-3-硝基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(79)；

4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲腈(80)；

4-胺基-2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺(81)；

(3S)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(82)；

(3R)-3-[5-(1-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(83)；

(3S)-3-[5-(1-胺基-4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異

吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(84)；

3-(5-(4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(85)；

3-(5-(1-氯-4-乙氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86)；

3-(5-(2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁 呯-7-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(87)；

3-(5-(1-甲基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(88)；

3-(5-(1-環丙基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(89)；

1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異喹啉-4-甲腈(90)；

3-(1-側氧基-5-(喹唑啉-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(91)；

3-(5-(6-甲基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(92)；

3-(5-(3-氯喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(93)；

3-(5-(3-甲氧基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(94)；

3-(5-(3-(乙基胺基)喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(95)；

3-(5-(3-羥基喹喏啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

(96)；

3-(5-(3-環丙基喹啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(97)；

3-(5-(3-異丙基喹啉-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(98)；

3-(1-側氧基-5-(3-苯基喹啉-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(99)；

3-(5-(1,6-萘啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100)；

3-(5-(6-胺基-3-溴吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(101)；

3-(5-(6-胺基異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(102)；

3-(5-(4-甲氧基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(103)；

3-(5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(104)；

3-(5-(4-(苯甲氧基)異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(105)；

3-(5-(6-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(106)；

3-(5-(3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(107)；

3-(5-(4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二

酮(108)；

3-(1-側氧基-5-(吡啶-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(109)；

2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異菸鹼腈(110)；

2-(2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)乙腈(111)；

3-(5-(6-胺基-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(112)；

3-(5-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(113)；

3-(1-側氧基-5-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(114)；

3-(1-側氧基-5-(5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(115)；

3-(5-(6-胺基-5-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(116)；

3-(5-(5,6-二胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(117)；

3-(1-側氧基-5-(1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啡-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(118)；

3-(5-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(119)；

3-(5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-

2,6-二酮(120)；

3-(5-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(121)；

(3S)-3-[5-(1,8-萘啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(122)；

(S)-3-(5-(3-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(123)；

(S)-N-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異喹啉-3-基)乙醯胺(124)；

3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲腈(125)；

3-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}異喹啉-1-甲醯胺(126)；

(4S)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-酯(127)；

(4R)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}-2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-酯(128)；

3-{5-[7-氯-4-(二甲基胺基)異喹啉-1-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(129)；

1-胺基-3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-N,N-二甲基異喹啉-4-甲醯胺(130)；

3-[5-(1-胺基-4-甲基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(131)；

3-[5-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(132)；

3-[5-(6-胺基異喹啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(133)；

N-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]異喹啉-6-基}乙醯胺(134)；

3-{5-[6-胺基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(135)；

3-(1-側氧基-5-{5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮呯-2-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(136)；

3-[1-側氧基-5-(5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(137)；

3-{5-[6-(2,2-二甲基肼-1-基)吡啶-2-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(138)；

3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(139)；

3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140)；

3-(5-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁 咁-6-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(141)；

3-(5-(6-胺基吡咁-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(142)；

3-(5-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二

酮(143)；

3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(144)；

3-(5-(5-氯-3-羥基異喹啉-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(145)；

3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146)；

3-(5-(6-羥基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(147)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈(148)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異菸鹼腈(149)；

3-(5-(1-胺基-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150)；

3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(151)；

6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼腈(152)；

3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(153)；

3-(5-(6-胺基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(154)；

3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(155)；

3-[5-(1-甲氧基異喹啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156)；

3-[1-側氧基-5-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(157)；

3-(5-{1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(158)；

3-(1-側氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(159)；

3-(1-側氧基-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(160)；

3-(5-(1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(161)；

6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)2-氰基吡啶(162)；

3-(5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(163)；

3-(5-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(164)；

3-(5-(6-胺基-4-氯吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(165)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼

腈(166)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(168)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-氟菸鹼腈(169)；

3-(5-(6-胺基-4-苯基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(170)；

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼-腈(171)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈(172)；

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-丙基菸鹼腈(173)；

6-胺基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(174)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)菸鹼-腈(175)；

2-胺基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(176)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)菸鹼-腈(177)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈(178)；

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-異丙基菸鹼腈(179)；

6-胺基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲基菸鹼腈(180)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-5-甲氧基菸鹼腈(181)；

6-胺基-5-環丙基-2-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(182)；

2-胺基-5-環丙基-6-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)菸鹼腈(183)；

3-(5-(6-胺基-4-(4-苯甲基哌哄-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(184)；

3-(5-(6-胺基-4-(4-(甲磺醯基)哌哄-1-基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(185)；

3-(5-(4-(4-乙醯基哌哄-1-基)-6-胺基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(186)；

3-(5-(4-甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(187)；

3-(5-(6-(乙基胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(188)；或

3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(189)。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項13】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造治療癌症之藥劑。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑素瘤。

【請求項15】

一種降低細胞中之Helios蛋白含量、Helios活性程度或Helios表現量的活體外方法，其包含使該Helios蛋白與如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽接觸。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中Helios蛋白為由SEQ ID NO: 1、2、3、4或5編碼之胺基酸序列。

【請求項17】

一種降低細胞中之Eos蛋白含量、Eos活性程度或Eos表現量之活體外方法，其包含使該Eos蛋白與如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽接觸。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中Eos蛋白為由SEQ ID NO: 7或8編碼之胺基酸序列。

【請求項19】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造用於降低Helios蛋白含量、Helios活性程度或Helios表現量之藥劑。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中Helios蛋白為由SEQ ID NO: 1、2、3、4或5編碼之胺基酸序列。

【請求項21】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造用於降低Eos蛋白含量、Eos活性程度或Eos表現量之藥劑。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中Eos蛋白為由SEQ ID NO: 7或8編碼之胺基酸序列。